

# Aportaciones experimentales al estudio de la corrección gradual de la escoliosis mediante la utilización de metales con memoria de forma



**José Miguel Sánchez Márquez**

Tesis doctoral

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de  
Madrid

2013

**Directores:**

Dr. D. Samuel Antuña Antuña

Dr. D. Enrique Gil Garay



## Facultad de Medicina

D. SAMUEL ANTUÑA ANTUÑA, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE AREA CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ.

D. ENRIQUE GIL GARAY, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, PROFESOR TITULAR UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID, JEFE DE SERVICIO CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ.

### CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado: **“APORTACIONES EXPERIMENTALES AL ESTUDIO DE LA CORRECCIÓN GRADUAL DE LA ESCOLIOSIS MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE METALES CON MEMORIA DE FORMA”** presentado por D. José Miguel Sánchez Márquez, Ldo. en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que reúne la condiciones para ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que conste a efectos académicos, firmamos el presente CERTIFICADO en Madrid, a 6 de Mayo de 2013.

Dr. D. Samuel Antuña Antuña

Dr. D. Enrique Gil Garay

**A mi padre, in memoriam,  
ejemplo de “buena gente”, mi referencia en el pasado, en el presente y en el  
futuro...**

Me gustaría dedicar esta Tesis Doctoral a mi familia:

A mis padres Juan y Antonia, a mis hermanos Juan Antonio y Francisco Javier, por su comprensión y ayuda en los momentos malos y menos malos. Me han enseñado a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño, todo ello con una gran dosis de amor y sin pedir nunca nada a cambio.

A María José, la persona que más directamente ha sufrido las consecuencias de este trabajo, por su paciencia, por su comprensión, por su empeño, por su fuerza, por su amor, por hacerme feliz cada día ... porque la quiero.

Y a mi familia profesional:

A Paco y Nico, a Nico y Paco, mis maestros. A los dos por su contribución a mi formación, por transmitirme todo lo que saben, por allanar mi camino profesional, por ser mis amigos, a uno por contagiarme su pasión por las deformidades, al otro por enseñarme a aplicar una dosis extra de sentido común.

A los directores de este proyecto, Enrique y Samuel, por confiar en esta idea, por su ayuda, motivación y apoyo permanente.

A todos aquellos que en algún momento han aportado su grano de arena para que este proyecto salga a la luz....

## ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN .....	15
1.1	EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO DE LA ESCOLIOSIS.....	15
1.2	LA COLUMNA INMADURA .....	19
1.3	ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA.....	22
1.3.1	ETIOPATOGENIA .....	23
1.3.2	PREVALENCIA E HISTORIA NATURAL.....	27
1.3.3	TRATAMIENTO.....	31
1.4	ESCOLIOSIS DE INICIO PRECOZ (EIP).....	36
1.4.1	TRATAMIENTO DE LA ESCOLIOSIS DE INICIO PRECOZ .....	39
1.5	MODELOS EXPERIMENTALES DE ESCOLIOSIS .....	48
1.5.1	PROCEDIMIENTOS EN POLLOS.....	48
1.5.2	PROCEDIMIENTOS EN CONEJOS .....	49
1.5.3	PROCEDIMIENTOS EN RATA Y RATÓN .....	51
1.5.4	PROCEDIMIENTOS EN CABRAS, OVEJAS, CERDOS, VACAS, RANAS Y PERROS .....	52
1.5.5	PROCEDIMIENTOS EN PRIMATES .....	53

1.6	NITINOL .....	55
1.6.1	COMPORTAMIENTO TERMOMECAÁNICO.....	56
1.6.2	BIOCOMPATIBILIDAD DEL NITINOL .....	58
1.6.3	APLICACIONES DE LOS METALES CON MEMORIA DE FORMA.....	59
1.7	SITUACIÓN ACTUAL DE LA APLICACIÓN DE LOS METALES CON MEMORIA DE FORMA PARA LA CORRECCIÓN DE DEFORMIDADES DE LA COLUMNA VERTEBRAL .....	64
1.7.1	UTILIZACIÓN DE GRAPAS CON MEMORIA DE FORMA PARA LA CORRECCIÓN DE DEFORMIDADES DE LA COLUMNA VERTEBRAL.....	65
1.7.2	UTILIZACIÓN DE BARRAS CON MEMORIA DE FORMA PARA LA CORRECCIÓN DE DEFORMIDADES DE LA COLUMNA VERTEBRAL.....	67
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	71
2.1	HIPÓTESIS.....	71
2.2	OBJETIVOS .....	73
3	PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO .....	75
4	MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
4.1	MATERIAL.....	79
4.1.1	Estudios preliminares.....	79
4.1.2	Especímenes utilizados durante el estudio experimental .....	79

4.1.3	Material anestésico y analgésico .....	80
4.1.4	Material quirúrgico e implantes utilizados para la generación y la corrección de la escoliosis experimental .....	81
4.1.5	Material para el estudio radiográfico.....	82
4.1.6	Material para el estudio histológico .....	82
4.1.7	Material para adquisición y procesamiento de iconografía .....	83
4.2	MÉTODOS.....	83
4.2.1	Estudio anatómico macroscópico de la columna vertebral de la rata S-D 83	
4.2.2	Diseño del modelo experimental de generación de escoliosis y desarrollo de un método de anclaje en la columna vertebral de la rata. Estudios en la fase preliminar .....	84
4.2.3	Ensayo experimental.....	86
5	RESULTADOS .....	109
5.1	Fase 1: Estudio radiográfico comparativo durante la modulación del crecimiento vertebral mediante la utilización de metales con memoria de forma.	109
5.1.1	PLANO CORONAL .....	111
5.1.2	PLANO SAGITAL.....	130
5.2	Fase 2: Estudio histológico comparativo de los cambios estructurales que se producen en el ápex de la deformidad tras la generación de la escoliosis y tras la corrección de la misma .....	138



6	DISCUSIÓN .....	155
6.1	EL ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN .....	155
6.2	EL MODELO EXPERIMENTAL.....	157
6.3	GENERACIÓN DE LA DEFORMIDAD MEDIANTE LA REALIZACIÓN DE UNA SUTURA ASIMÉTRICA ENTRE ESCÁPULA Y PELVIS.....	162
6.4	CORRECCIÓN GRADUAL DE LA DEFORMIDAD CON LA IMPLANTACIÓN DEL ALAMBRE CON MEMORIA DE FORMA .....	166
6.5	CAMBIOS HISTOLÓGICOS TRAS LA GENERACIÓN Y POSTERIOR CORRECCIÓN DE LA ESCOLIOSIS .....	173
6.6	NUESTRA HIPÓTESIS.....	177
7	CONCLUSIONES.....	181
8	RESUMEN .....	183
9	BIBLIOGRAFÍA.....	185
10	MATERIAL COMPLEMENTARIO .....	205



## 1 INTRODUCCIÓN

### 1.1 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO DE LA ESCOLIOSIS

La escoliosis es una deformidad tridimensional de la columna vertebral que ya fue descrita por Hipócrates en “De Articulationes” del Corpus Hippocraticum. Llegó incluso a describir la relación entre la deformidad vertebral y la insuficiencia pulmonar asociada, y reconocía que el tratamiento era difícil e ineficaz (1). Galeno (131-201 A.C) acuñó los términos de cifosis, lordosis y escoliosis, y utilizó para su tratamiento unos corsés con soportes torácicos. En la Edad Media, los individuos con deformidades eran objeto de aislamiento y mofa, ya que se consideraba una forma de castigo divino.

Posteriormente, a mediados del siglo XVI en Francia, Ambroise Paré (1510-1590) definió como posible causa de la escoliosis una “pobre postura” y describió por primera vez la escoliosis congénita. Además, estudió la progresión de la deformidad vertebral con el crecimiento y recomendaba corsés metálicos que se cambiaban cada 3 meses. A lo largo del siglo XIX se desarrollaron multitud de sistemas de tracción con apoyos correctores, especialmente en Alemania, que fueron el origen del sistema utilizado por Risser en 1952.

Los primeros intentos quirúrgicos para tratar la escoliosis se realizaron al inicio del siglo XIX. Guerin publicó sus resultados de 740 pacientes con escoliosis tratados con tenotomías, de los que 358 curaron completamente, 287 lo hicieron parcialmente, en 77 no se observó mejoría alguna y 18 murieron. En 1889 Volkman resecaba las costillas deformadas de pacientes con escoliosis, se piensa que este es el primer tratamiento quirúrgico sobre elementos óseos. En 1895 Bradford y Brackett desarrollaron una mesa de tracción horizontal que permitía la colocación de yesos a distracción (1,2).

Las primeras fusiones vertebrales tuvieron lugar a principios del siglo XX en Nueva York, para la tuberculosis vertebral (Russell Hibbs, 1911), y posteriormente se extendieron para el tratamiento de la escoliosis (Russell Hibbs, 1914; Risser y Fergusson, 1931). La técnica descrita por Hibbs es similar a la que se utiliza hoy día, trató a 59 pacientes, la mayoría de ellos con secuelas de polio, realizando una artrodesis vertebral mediante disección subperióstica de la columna hasta las apófisis articulares y la base de las transversas, y cruentando las mismas para conseguir la artrodesis. Con una técnica similar, Risser y Fergusson publicaron los resultados de 360 pacientes en un periodo de 13 años. El objetivo de la cirugía era evitar la progresión, lo que se conseguía en el 50% de los casos, mientras que en el 30% de pacientes la deformidad progresaba debido a una fusión excesivamente corta o una selección de niveles inadecuada.

A principios de la segunda mitad del siglo XX Risser desarrolló su corsé de yeso, que era aplicado bajo tracción pélvica y cefálica, con puntos de presión en las prominencias costales. Utilizaban 3 yesos seriados como tratamiento adyuvante previo a la cirugía, y en el último se abría una ventana en la zona dorsal a través de la cual se realizaba la cirugía de fusión vertebral, manteniéndose este yeso durante 6 meses. Los resultados eran desalentadores, porque fracasaba en un 70% de casos debido a pseudoartrosis o progresión de la deformidad.

John Cobb publicó en 1952 los resultados de 672 pacientes con escoliosis tratados durante un periodo de 15 años, con una tasa de pseudoartrosis de sólo el 4%, y enfatizaba en la necesidad de suplementar con injerto óseo adicional la técnica descrita por Hibbs utilizando autoinjerto de costillas o aloinjerto de cadáver, y en mantener un periodo de 6-9 meses de reposo en cama tras la cirugía (2).

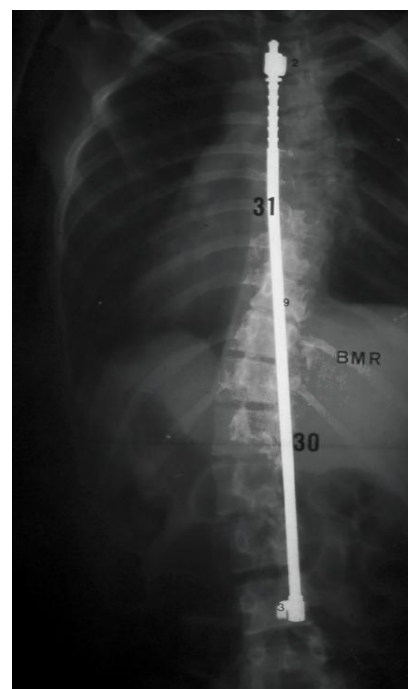
El tratamiento quirúrgico de la escoliosis ha sufrido una enorme evolución en los últimos 50 años. Mejores técnicas quirúrgicas junto con la aplicación de gran

cantidad de injerto óseo, como propusieron Goldstein y Moe, marcaron el inicio de un profundo cambio que sigue siendo principio básico en la técnica quirúrgica actual.

El desarrollo en 1955 por Paul Harrington de su instrumentación distractora fue el hito más importante en la cirugía de la escoliosis. Por primera vez existía un método reproducible para obtener y mantener la máxima corrección de la deformidad (figura1).

Las barras de Harrington fueron concebidas como un sistema dinámico de corrección sin fusión, pero los malos resultados debidos a fallos del implante llevaron a la asociación de fusión vertebral en el mismo acto quirúrgico.

A finales de los 70s, Resina y Alves en Portugal añadieron alambres sublaminares a la instrumentación de Harrington para mejorar la fijación y la corrección sin necesidad de corsé. Ello llevó a la descripción por Eduardo Luque en 1982 (México) de dos barras en L ancladas mediante alambres sublaminares, consiguiendo una mayor estabilidad y corrección, inicialmente para escoliosis neuromusculares secundarias a poliomielitis y posteriormente para escoliosis idiopáticas. La corrección en el plano coronal era superior, pero no se controlaba el plano axial ya que no tenía efecto desrotador, por lo que no mejoraba la giba costal.



**Fig. 1: Radiografía de un paciente con escoliosis tratada mediante la implantación de una barra de Harrington.**

En 1981 Cotrel y Dubousset, en Francia, desarrollaron un sistema revolucionario de instrumentación vertebral. Se trataba de un sistema de 2 barras, una a cada lado de la columna, con múltiples ganchos de forma que se podía aplicar compresión y distracción en múltiples segmentos de la columna (figura 2).

Además, se rotaba la barra desde el plano frontal al sagital con lo que conseguía una desrotación del tórax y una mejora de la giba costal. Esta fue la base para el desarrollo de la tercera generación de instrumentación: el desarrollo de los tornillos

transpediculares, que tienen la ventaja de conseguir múltiples puntos de fijación alcanzando los tres pilares vertebrales, lo que permite corregir grandes deformidades sin necesidad de realizar una liberación anterior (1,2).

Una de las deformidades más difíciles de tratar es la escoliosis de inicio precoz. Mehta en Inglaterra y Morrell en Francia utilizaron por primera vez corsés de yeso seriados, que se colocaban bajo anestesia general y que se cambiaban cada 2 o 3 meses durante los primeros tres años de vida. Moe en 1984 describió el uso de barras de Harrington subcutáneas para el tratamiento de curvas progresivas en niños de corta edad de modo que permitía el crecimiento de la columna; ya que tenía un anclaje mediante ganchos en los extremos superior e inferior de la curva mientras



**Fig. 2: Radiografía de un paciente con escoliosis tratada mediante artrodesis vertebral posterior instrumentada con sistema C-D (Cotrel-Dubousset).**



**Fig. 3: Radiografía de un paciente con escoliosis de inicio precoz tratado mediante barras de crecimiento.**

que el resto de la barra se colocaba a nivel subperióstico. A intervalos repetidos de 6-12 meses se realizaba una elongación del constructo al mismo tiempo que el niño crecía. Este mismo principio se utiliza hoy día empleando la instrumentación de tercera generación en lo que se conoce como barras de crecimiento (figura 3).

## 1.2 LA COLUMNA INMADURA

Desde el nacimiento hasta el final del crecimiento, la talla se incrementará un 350%, el peso corporal se multiplicará por 20 y la columna vertebral será el doble en longitud. El crecimiento es un elemento esencial en la historia natural de cualquier patología ortopédica en el niño en crecimiento. En el desarrollo de la columna vertebral, destacamos cuatro rasgos generales para un crecimiento adecuado (3):

- *Desarrollo óseo*, esencial para aportar un eje mecánico para el esqueleto y la musculatura.
- *Desarrollo de curvas características de la columna vertebral en el plano sagital*, una vez que el niño comienza a adquirir la posición erecta, en sedestación o bipedestación. Son los segmentos lordóticos cervical y lumbar que se compensan con el desarrollo de las cifosis torácica y sacra para permitir el equilibrio en el plano sagital.
- *Crecimiento simétrico continuo durante el desarrollo*, tanto en sentido longitudinal como axial. Un crecimiento excéntrico en cualquier dirección puede desembocar en una deformidad vertebral.
- *Protección de los elementos neurales*.

En todas las vértebras, excepto en las atípicas C1 (atlas) y C2 (axis), la osificación tiene lugar a partir de tres centros de osificación primarios, el centro

anterior en el cuerpo vertebral y dos centros en los arcos posteriores, que con el desarrollo van creciendo y fusionándose gradualmente. El crecimiento longitudinal y axial tiene lugar a nivel de las placas fisarias de los platillos vertebrales. El crecimiento de los elementos posteriores cesa a los cinco-ocho años de edad debido al cierre de las sincondrosis, en cambio, la columna anterior continúa creciendo hasta los 16 o 18 años.

El crecimiento de la columna vertebral ocurre durante los periodos intrauterino, infantil, juvenil y adolescente de la vida, pero sabemos que la velocidad de crecimiento de la columna vertebral varía en función de la edad. Durante el periodo embrionario y fetal la columna crece a una velocidad extremadamente acelerada; desde el nacimiento a los cinco años de edad el crecimiento es rápido; desde los cinco a los diez años el crecimiento sigue una velocidad más lenta y constante; y finalmente, durante la fase prepuberal crece nuevamente a una velocidad rápida (1,4,5). DiMeglio (5) publicó que el periodo de crecimiento más rápido de la columna vertebral ocurre en los primeros cinco años de vida, cuando la columna incrementa su longitud en un 50%; entre los 5 y los 10 años continúa creciendo pero muy lentamente, y a los 10 años en las niñas y a los 12 en los niños la velocidad de crecimiento vuelve a incrementar, finalizando el crecimiento a los 13 años en las niñas y a los 17 años en los niños. La longitud de la columna torácica es de aproximadamente 11 cm en el recién nacido, de 18 cm a los 5 años, de 22 cm a los 10 años y de 26,5 a 28 cm en la edad adulta.

Existe una relación entre el crecimiento de la columna y el desarrollo de la deformidad de la misma. La mayor progresión de la deformidad escoliótica ocurre durante los periodos de mayor velocidad de crecimiento.

Una pregunta importante es: ¿cuál es la pérdida de crecimiento debido a la fusión vertebral? Si seguimos los valores descritos por DiMeglio (5), podemos estimar que una fusión completa del tórax a los 5 años supondría una pérdida de 10 cm de longitud del tórax en la edad adulta, lo que resultaría también en una disminución del



espacio disponible para los pulmones. Winter (6) estimó que la pérdida de crecimiento vertebral longitudinal debido a la artrodesis vertebral, lo que es equivalente al crecimiento vertebral, era de 0,7 mm al año por cada segmento  $[0,7\text{mm} \times n^{\circ} \text{ segmentos fusionados} \times \text{años restantes de crecimiento}]$ . Esta fórmula asume que el crecimiento de la columna finaliza a los catorce años para las chicas y a los dieciséis para los chicos, y no tiene en cuenta las diferencias en la velocidad de crecimiento de la columna en función de la edad del paciente. Karol y cols (7) demostraron que la artrodesis vertebral a edad precoz provoca una reducción del diámetro anteroposterior del canal y de la distancia T1-T12. La artrodesis a edad precoz es causa de insuficiencia respiratoria que se añade a la que la deformidad provoca per sé. La capacidad vital forzada puede disminuir a menos del 50% del valor teórico cuando más del 60% de la columna torácica es fusionada. Emans y Bowen (8,9) han confirmado estos resultados negativos de la artrodesis precoz en la función respiratoria.

La escoliosis idiopática (EI) es una deformidad tridimensional compleja de la columna vertebral que provoca una desviación en los planos coronal, sagital y transversal. Tras el comienzo de la deformidad inicial, la escoliosis progresiva entra en un ciclo biomecánico que implica una carga asimétrica de las placas de crecimiento y, por tanto, una alteración del crecimiento y de la morfología de las vértebras.

La compresión axial de la fisis afecta al crecimiento longitudinal de acuerdo al principio de Hueter-Volkmann (10,11), de forma que el incremento no fisiológico de la presión sobre la fisis retrasaría el crecimiento de la misma mientras que la reducción de la presión lo aceleraría. Stokes y cols (12,13) han trabajado sustancialmente en este área, usaron modelos animales en la cola de la rata

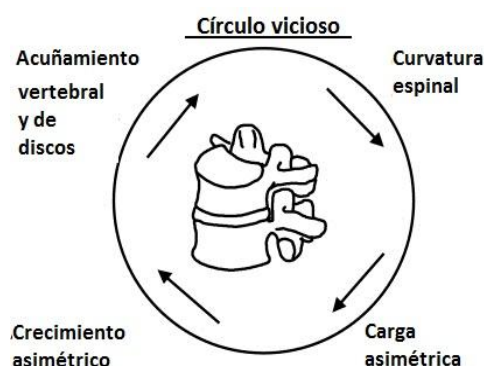


Fig. 4: Círculo vicioso de la etiopatogenia de la escoliosis según Stokes y cols (12,13).

y de la vaca para investigar el acuñamiento vertebral que ocurre en los pacientes con escoliosis, resultado de una carga asimétrica que sigue un círculo vicioso (figura 4): la deformidad escoliótica induce un incremento no fisiológico de la carga en el lado cóncavo, lo que lleva a una supresión del crecimiento, de forma que produce un crecimiento asimétrico de la vértebra y consecuentemente una mayor progresión de la deformidad.

### 1.3 ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

La escoliosis es una deformidad tridimensional de la columna vertebral. El principal criterio diagnóstico es la existencia de una curva en el plano coronal mayor de 10 grados en una radiografía posteroanterior (figura 5). Diferentes estudios epidemiológicos estiman que el 1-3% de la población adolescente tiene escoliosis en algún grado, aunque la mayor parte de ellos no precisan tratamiento específico.

La escoliosis idiopática es un diagnóstico de exclusión. Se diagnostica cuando a través de la historia clínica y las pruebas radiológicas no se encuentra etiología específica subyacente. Los principales tipos de escoliosis no idiopática son la escoliosis congénita, debido a un fallo en la formación y/o la segmentación de las vértebras que origina un crecimiento asimétrico de la columna vertebral, y la escoliosis neuromuscular, en



**Fig. 5: Telerradiografía posteroanterior de columna de un paciente con escoliosis idiopática del adolescente.**

pacientes con enfermedad muscular o neurológica como la parálisis cerebral o distrofias musculares que provocan la deformidad por fracaso del sistema de sostén (14).

En función de la edad de detección, James clasificó la escoliosis idiopática en tres grupos: infantil (0-3 años, con sus formas autorresolutiva y progresiva), juvenil (3-10 años) y del adolescente (más de 10 años) (1). Esos tres periodos se corresponden con las diferentes fases del crecimiento durante la niñez y la adolescencia. Los periodos infantil y del adolescente se caracterizan por una velocidad de crecimiento acelerada, mientras que el periodo juvenil se caracteriza por una deceleración de la velocidad de crecimiento del raquis.

Una cuarta categoría es la escoliosis del adulto, que a su vez se subdivide en tres tipos: tipo 1, escoliosis primaria degenerativa; tipo 2: escoliosis idiopática del adolescente que progresa en la edad adulta; y tipo 3: escoliosis del adulto secundaria a enfermedades metabólicas óseas o a causas intrínsecas del esqueleto (15). Es importante recordar que aunque el criterio para clasificar la escoliosis idiopática es la edad al diagnóstico, la edad real de comienzo de la deformidad es difícil determinar.

La edad, por tanto, es un número arbitrario definido por la Scoliosis Research Society. En los últimos años, tras las recomendaciones de Dikson, existe una tendencia a clasificar a los pacientes simplemente en escoliosis de inicio precoz (0-5 años) y escoliosis de inicio tardío (a partir de los 5 años) dado que sus características, posibilidad de progresión y opciones de tratamiento son diferentes.

### **1.3.1 ETIOPATOGENIA**

La etiología de la escoliosis idiopática es desconocida, aunque los avances en el campo de la genética y la biología molecular han permitido avanzar en la comprensión

de su fisiopatología. Existen diferentes teorías etiológicas que incluyen factores genéticos, factores hormonales, anomalías del crecimiento, teorías biomecánicas y neuromusculares, así como diferentes desórdenes musculares, óseos y del tejido conjuntivo.

- **FACTORES GENÉTICOS:** Diferentes estudios sugieren que hay un componente genético en el desarrollo de la escoliosis idiopática. Estudios poblacionales demuestran un incremento de la incidencia en familiares de pacientes con EI en comparación con la población general (16,17). Según Harrington (18), en las hijas de mujeres con EI se observaban curvas mayores de 15 grados en el 27% de casos. Otro estudio de prevalencia en familiares con EI demostró que el 11% de familiares de primer grado, el 2,4% de los de segundo grado y el 1,4% de los de tercer grados también presentaban escoliosis (19). Un estudio con gemelos (20) demostró que la prevalencia de escoliosis era del 73% entre gemelos monocigóticos y del 36% entre gemelos dicigóticos. Además, la gravedad de las curvas era mayor en los gemelos monocigóticos. Actualmente existen grupos de trabajo estudiando el componente genético de la escoliosis. En un estudio reciente, Miller y cols (21) realizaron un screening genético y análisis de ligando a 202 familias con al menos 2 miembros con escoliosis idiopática. El análisis de ligando demostró una fuerte evidencia de regiones candidatas en los cromosomas 6, 9, 16, 17 y 19.

La EI parece tener un componente genético complejo, con una alta variabilidad. El papel de los factores genéticos en la EI está bien descrito, en cambio, el modo específico de patrón hereditario todavía no ha sido demostrado (22).

- **FACTORES HORMONALES:** La observación de que los pollos pinealectomizados desarrollaban escoliosis llevó a la hipótesis de que el déficit de melatonina (secretada por la glándula pineal) podía producir escoliosis (23). Evaluaron los niveles de melatonina en un grupo de 30 pacientes con EI. Los pacientes que sufrieron una progresión mayor de 10 grados en un año mostraron una disminución del 35% de la

secreción nocturna de melatonina comparado con los pacientes sin progresión. Otros autores, en cambio, no han podido demostrar diferencias estadísticamente significativas. En los últimos 5 años, diferentes autores sugieren que una disfunción del sistema de transmisión de la señal de la melatonina sería más importante que los propios niveles de melatonina per sé, por alteración de su receptor (24).

En pacientes que son tratados con hormona del crecimiento se ha detectado una rápida progresión de la escoliosis, pero la EI sólo afecta a menos del 1% de pacientes que toman dicha hormona. La hormona del crecimiento tiene al igual que la melatonina un patrón de secreción diurno. La glándula pineal podría ser responsable del control del crecimiento mediante la modulación que ejerce la melatonina en la hormona del crecimiento. La inyección de hormona del crecimiento en pollos pinealectomizados también produce escoliosis (22). En cambio, Misol y cols (25) no encontraron diferencias en los niveles de hormona del crecimiento en pacientes con EI y en controles durante la realización del test de tolerancia oral a la glucosa y durante la inducción de hipoglucemias con insulina.

A día de hoy, la relación exacta entre la melatonina y la hormona del crecimiento con el desarrollo de escoliosis no ha sido aclarada.

- **ANOMALÍAS TISULARES:** La asociación entre enfermedades que afectan al tejido conjuntivo como la enfermedad de Marfán o la osteogénesis imperfecta y la escoliosis ha llevado a evaluar el papel del tejido conectivo en el desarrollo de la EI. Las fibras colágenas y de elastina son importantes para dar soporte y estabilidad. Estudios histomorfométricos de los discos intervertebrales demuestran cambios en la distribución de las fibras colágenas en pacientes con escoliosis, pero esos cambios no son constantes (22). Diversos autores han propuesto que la EI podría ser secundaria a un déficit funcional muscular, basándose en los cambios que se observan en las fibras musculares de las zonas cóncava y convexa de la deformidad. Pero dichos cambios son

fácilmente explicables como cambios secundarios a las modificaciones en la longitud de las fibras musculares y en la distribución de cargas en pacientes con escoliosis (26).

Las plaquetas también han sido objeto de estudio para explicar la etiopatogenia de la EI. Se han observado niveles elevados de calcio intracelular y de fósforo en las plaquetas de pacientes con escoliosis. Otros investigadores han identificado niveles anormalmente elevados de calmodulina. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que una anomalía en la membrana celular (presente en las plaquetas y las fibras musculares) es la causa de la EI, pero esto no ha sido probado (27).

- **TEORÍAS NEUROMUSCULARES:** las teorías neuromusculares se basan en el desarrollo de escoliosis en pacientes con enfermedades neuromusculares. La hipótesis es que la disfunción subclínica del sistema nervioso central podría provocar escoliosis. La siringomielia se asocia a un incremento en la incidencia de escoliosis, posiblemente secundaria a una elevada presión en los tractos sensitivos y motores de la médula espinal (28); y en pacientes jóvenes el drenaje de la siringomielia ha llevado a la resolución de la escoliosis. Se ha indagado también la relación entre un sistema nervioso autónomo alterado y el desarrollo de escoliosis. La simpatectomía de la cadena intercostal en conejos en crecimiento provocaba una hipervascularización de los tejidos blandos paravertebrales, con incremento del crecimiento costal y desarrollo de una curva convexa hacia el lado de la cirugía (29).

- **TEORIAS BIOMECÁNICAS/ANOMALÍAS DEL CRECIMIENTO:** Se piensa que las influencias mecánicas en el crecimiento de la columna vertebral juegan un papel crucial, dado que la escoliosis aparece y progresa fundamentalmente durante las fases de crecimiento rápido de la adolescencia (22). Diversos autores (30,31) postulan que una modificación en el perfil sagital de la columna desencadenaría el desarrollo de la escoliosis. Según estas teorías, los pacientes con escoliosis idiopática desarrollan una hipocifosis progresiva, seguida de lordosis de la columna torácica que bajo las cargas fisiológicas de la columna provocarían la incurvación de la misma. Recientemente,

Porter (32) proponía que la longitud del canal vertebral era menor que la longitud anterior del cuerpo vertebral, creando por tanto, un efecto similar a una sutura posterior que lleva a la incurvación de la columna y posteriormente a la deformidad tridimensional típica de la escoliosis. Se hipotetiza que esta diferencia de longitud se debe a una alteración del crecimiento endcondral de los elementos vertebrales (33).

Una vez que se ha iniciado la escoliosis, la mayor parte de autores defienden que la progresión de la curva se regula por el principio de Hueter-Volkman, de modo que el crecimiento óseo se retrasa con el incremento de las fuerzas compresivas y se acelera cuando estas fuerzas se reducen. Una vez que se produce una carga asimétrica se inicia un círculo vicioso (10,11,12,13) que lleva a un acuñaamiento vertebral progresivo, lo que supone una mayor carga asimétrica y a su vez mayor deformidad vertebral.

### 1.3.2 PREVALENCIA E HISTORIA NATURAL

La prevalencia de la escoliosis idiopática varía ampliamente en función del límite de corte elegido para la definición de escoliosis. La prevalencia de curvas escolióticas mayores de 10 grados varía del 0,5% al 3% (1,2). Para curvas mayores de 30 grados la prevalencia disminuye al 1,5-3‰. Por tanto, las curvas leves son comunes mientras que las curvas graves que requieren tratamiento son poco frecuentes. La escoliosis idiopática es más común durante la adolescencia.



**Fig. 6: TeleRx posteroanterior de paciente con escoliosis idiopática infantil.**

La escoliosis idiopática infantil (figura 6) supone aproximadamente el 0,5% de todas las EI. En el 90% de casos se trata de curvas torácicas izquierdas, con una menor predominancia del sexo femenino que en las escoliosis del adolescente. Frecuentemente se asocian a displasia de cadera, plagiocefalia o cardiopatías congénitas. Su tratamiento es mucho más complejo y la deformidad puede provocar una insuficiencia respiratoria grave. Tradicionalmente se ha utilizado la RVAD (diferencia del ángulo costovertebral de Mehta) que mide el ángulo formado entre una línea perpendicular al platillo vertebral del ápex a nivel torácico y la línea descendente desde la cabeza de la costilla por la línea media de la misma a nivel del cuello, en la convexidad y la concavidad del ápex, para determinar la probabilidad de progresión de la curva. Cuando el RVAD es mayor de 20 grados la probabilidad de progresión de la curva es del 84%, mientras que en el 83% de pacientes con RVAD menor de 20 grados no mostraron progresión. Estudios de historia natural en escoliosis infantil han demostrado que muchos casos se resuelven espontáneamente (90% en algunas series) al llegar a la madurez esquelética. En cambio, aquellas curvas infantiles que progresan pueden ser difíciles de tratar debido al enorme potencial de crecimiento restante y al efecto negativo de la progresión de la curva en el desarrollo pulmonar (34).

La escoliosis idiopática juvenil supone aproximadamente el 8-16% de la escoliosis idiopática (35), incluyéndose en ella el grupo de edad entre 4 y 10 años, aunque en los casos juveniles se observa una distribución bimodal, de forma que en menores de 10 años la progresión de la curva es de 1-3 grados al año y en los mayores de 10 años es de 4,5-11 grados al año. Frecuentemente requieren tratamiento quirúrgico, generalmente mediante barras de crecimiento previamente a la fusión definitiva, para preservar el desarrollo de la caja torácica y del parénquima pulmonar.

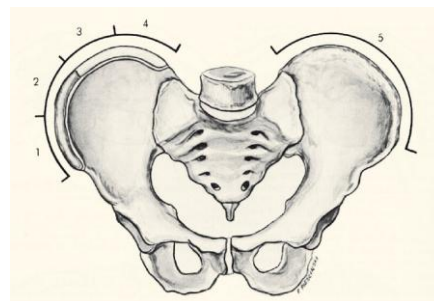
La escoliosis idiopática del adolescente es el tipo más común de EI (36). La prevalencia de escoliosis en este grupo de edad es del 0,5-3% y aproximadamente el 5% de ellos tienen una curva mayor de 30 grados, de forma que el porcentaje de la



población que requieren tratamiento es menor del 0,15%. La distribución por sexos muestra una clara predisposición por el sexo femenino (ratio 1:8, varón:mujer).

El tratamiento de cualquier enfermedad debe ir encaminado a modificar la historia natural de la misma y evitar los efectos negativos de la historia sin introducir complicaciones iatrogénicas. Las secuelas más importantes de los pacientes con escoliosis no tratada son la progresión de la curva, el dolor de espalda, las complicaciones cardiopulmonares y los problemas psicosociales.

Se han identificado diferentes factores de riesgo para progresión de la deformidad: crecimiento esquelético restante/madurez esquelética al diagnóstico, localización de la curva, magnitud de la curva. La máxima velocidad de progresión de la curva coincide con el pico de crecimiento esquelético, que varía entre 6 y 8 cm de altura al año (1). La madurez esquelética y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios ayudan a determinar el pico de crecimiento, de manera que la menarquía sigue generalmente a la fase de crecimiento más rápido en aproximadamente 12 meses; y se acepta que el crecimiento de la columna sigue hasta 2 años después de la menarquía, aunque a una velocidad muy inferior a la de la edad premenarqual. Cuando el signo de Risser (figura 7) es 0 ó 1 el riesgo de progresión es del 60-70%; en cambio, cuando el signo de Risser es de 3 el riesgo se reduce a menos



**Fig. 7: La madurez esquelética se determina mediante el signo de Risser, estado de madurez del cartílago de la cresta iliaca.**

del 10 %. Desafortunadamente muchos de los marcadores de madurez (menarquía, signo de Risser, estadio de Tanner...) son variables y aparecen justo después del pico de crecimiento de la adolescencia; lo que hace imposible saber si una paciente premenarqual con signo de Risser 0 está cerca, en el pico de crecimiento o ya lo ha pasado, y por tanto, con riesgo de progresión de la deformidad.

El patrón de curva también se ha identificado como una variable de importancia para predecir la probabilidad de progresión. Las curvas con ápex por encima de T12 tienen mayor tendencia a progresar que las curvas lumbares (37). La magnitud inicial de la curva al diagnóstico es otro factor que se relaciona con la capacidad de progresión: a mayor magnitud al diagnóstico mayor riesgo de progresión.

El objetivo del tratamiento no quirúrgico durante la adolescencia es evitar la progresión de la curva, el objetivo del tratamiento quirúrgico es la corrección y mantenimiento de la curva. El principal efecto negativo fuertemente asociado con la magnitud de la curva es la afectación de la función pulmonar. La función pulmonar comienza a deteriorarse al mismo tiempo que el componente torácico de la deformidad (38), de modo que la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio máximo en el primer segundo disminuyen linealmente, con una reducción del 20% de los valores predichos para curvas de 80-90 grados, debido a la enfermedad restrictiva pulmonar secundaria a la deformidad de la caja torácica por la rotación vertebral y a la hipocifosis torácica.

Aunque el riesgo de progresión es mayor durante la fase de crecimiento rápido de la pubertad, no todas las curvas se estabilizan en la edad adulta. En series a largo plazo (39,40) muchos pacientes experimentan progresión tras la madurez esquelética. Curvas de menos de 30 grados tienden a no progresar, siendo este riesgo más elevado en curvas de más de 50 grados al final del crecimiento. Este segundo grupo de curvas demuestra una velocidad de progresión de aproximadamente 1 grado al año. Asimismo, las curvas torácicas tienen mayor tendencia a progresar que las curvas lumbares. Este riesgo de progresión en la edad adulta tras alcanzar la madurez esquelética puede llevar al desarrollo de una deformidad sustancial, con importante repercusión estética, y favorecer el dolor de espalda.

Las recomendaciones terapéuticas (vigilancia, fisioterapia, tratamiento con corsé o cirugía) deben basarse en las condiciones individuales del paciente, y tanto el paciente como la familia deben ser bien informados sobre la historia natural de la escoliosis.

### **1.3.3 TRATAMIENTO**

Las recomendaciones actuales de la Scoliosis Research Society para el tratamiento de la EI en pacientes con potencial de crecimiento consisten en la vigilancia (observación periódica) de curvas pequeñas y la utilización de corsés en curvas mayores de 30 grados al diagnóstico o en curvas mayores de 25 grados con progresión demostrada de al menos 10 grados (41,42,43).

La fisioterapia ha sido recomendada por diferentes estudios como tratamiento de primera línea en casos de curvas pequeñas y con bajo riesgo de progresión, pero no existe evidencia definitiva de que reduzca el riesgo de progresión de la deformidad o corrija la deformidad existente. Los pacientes y familiares deben ser advertidos de la ausencia de evidencia de la eficacia de estos tratamientos (14). El objetivo teórico de la fisioterapia es prevenir el agravamiento de la deformidad, bien aisladamente o combinado con el tratamiento con corsés, mediante actividades físicas monitorizadas y cinesiterapia para incrementar la coordinación, la propiocepción espinal y el control del movimiento (44).

El tratamiento con corsés pretende evitar la progresión de la curva hasta que el paciente alcanza la madurez esquelética, momento en el que este riesgo disminuye significativamente (45,46,47). Los corsés son diseñados para aplicar una fuerza externa al tronco durante la fase de crecimiento del tronco para evitar la progresión de la deformidad. Existe un amplio espectro de tipos de corsés disponibles.

El corsé de Milwaukee (figura 8) es una ortesis cervico-toraco-lumbo-sacra (OCTLS) desarrollado en los 40s. Se utiliza para curvas torácicas o dobles curvas mayores con ápex alto y en pacientes en edad infantil y juvenil. Consta de una cesta pélvica de la que salen unas barras verticales que se conectan por un anillo a nivel cervical, con una serie de apoyos que aplican fuerzas correctoras a las costillas y que provocan una tracción longitudinal por un mecanismo de escape. Dado el estigma y las repercusiones sociales de este corsé, junto con la existencia de otras alternativas, la utilización de este corsé es cada vez menor.



Fig. 8: Corsé de Milwaukee.

Los corsés de Wilmington o de Boston (figura 9) son ortesis toraco-lumbo-sacras (OTLS) que mejoran la colaboración del paciente ya que se trata de un corsé menos voluminoso y más ligero, por lo que pueden ser fácilmente ocultos bajo la ropa con un menor estigma social (45), y se recomiendan para todo tipo de curvas con ápex inferior a T-8.



Fig. 9: Corsé de Boston.

El corsé de Charleston (figura 10) es una ortesis que mantiene al paciente en una posición de sobrecorrección de la deformidad, para usar durante la noche, que se fabrica modelando un molde plástico al tronco del paciente en posición supina e inclinado al lado contrario de la curvatura.

Los corsés, generalmente, deben utilizarse entre 18 y 23 horas diarias. La utilización a tiempo parcial puede ser válida para curvas menores de 35 grados estables. En cambio, para curvas progresivas de más de 35 grados deben utilizarse a

tiempo total, estando demostrado que a mayor colaboración del paciente en el cumplimiento del número de horas de uso mayor es la eficacia del corsé (14,48,49). El tratamiento con corsé debe continuar hasta que el paciente alcance el final del crecimiento: no incremento de la talla del paciente entre dos medidas separadas 6 meses, signo de Risser 4 para las chicas y Risser 5 para los chicos, 18 a 24 meses postmenarquia o madurez esquelética en la valoración radiográfica ósea.



Fig. 10: Corsé de Charleston.

El principal problema del tratamiento con corsés es la colaboración del paciente, de forma que un incumplimiento en el número de horas que debe llevarlo parece ser la principal causa de fracaso del tratamiento. Además, en pacientes obesos, con madurez esquelética ya alcanzada o en escoliosis no idiopáticas las ortesis son menos eficaces (45). Los resultados existentes en la literatura sobre la eficacia del corsé en el tratamiento de la EI del adolescente son heterogéneos, y destaca la escasez de estudios prospectivos aleatorizados. Existen dos corrientes en la comunidad ortopédica, por un lado los que creen en el efecto positivo de los corsés en la historia natural de la EI, y en el otro lado, la corriente de la US Preventive Services Task Force que piensan que la evidencia para apoyar la utilización de corsés es pobre y no concluyente (14).

Los objetivos del tratamiento quirúrgico son: 1) evitar la progresión de la deformidad, 2) conseguir la máxima corrección de la deformidad de forma permanente, 3) mejorar la apariencia al equilibrar el tronco y 4) evitar las complicaciones a corto y largo plazo. Existe uniformidad acerca de la indicación de cirugía en adolescentes con curvas mayores de 45-50 grados. En adultos, la indicación quirúrgica se realiza cuando existe dolor relacionado con la deformidad que no responde al tratamiento conservador o progresión de la curva que exacerba los

síntomas (15). Aunque los pacientes adolescentes pueden elegir retrasar su cirugía hasta la edad adulta, generalmente las curvas a esta edad son menos flexibles que en la adolescencia, lo que puede hacer que para su corrección sea necesario abordar la columna vertebral por vías anterior y posterior. Además, la tasa de complicaciones en adultos es mucho más alta para los mismos procedimientos que en la población adolescente, entre las que se encuentran la pseudoartrosis o la cifosis transicional.

La instrumentación segmentaria posterior es el método más ampliamente utilizado para la corrección de la mayoría de las curvas idiopáticas. Desde la primera generación de la instrumentación de Harrington introducida en los 1960s hasta las modernas instrumentaciones de tercera generación, resultado de la evolución del sistema de Cotrel-Dubousset en los 1980s, mucho progreso se ha producido para mejorar la corrección multiplanar (coronal, sagital y axial), conseguir una fijación más estable, reducir los niveles de fusión y evitar la inmovilización postoperatoria con un yeso o un corsé.

Ese desarrollo ha sido posible gracias a la combinación de alambres, ganchos o tornillos pediculares lumbares sobre barras premoldeadas y sistemas de interconexión entre barras de ambos lados aplicados a los elementos posteriores de las vértebras. La utilización de los tornillos pediculares (figura 11) en la columna torácica permitió mejorar la fijación mecánica en las “tres columnas”, mejorar la corrección multiplanar con mayor desrotación vertebral, y por tanto, reducción de la giba costal, y ahorrar niveles de fusión en comparación con las construcciones con alambres y ganchos (50); aunque en el momento actual no existen datos concluyentes acerca de que mejores resultados radiográficos en pacientes con EI



**Fig. 11: TeleRx posteroanterior de columna en paciente intervenida de escoliosis mediante instrumentación con tornillos pediculares torácicos y lumbares.**

se relacionen con mejor función, percepción de autoimagen o de salud (51).

La instrumentación anterior ha sido utilizada fundamentalmente para curvas aisladas toracolumbares o lumbares, evolucionando desde el cable de Dwyer a los tornillos vertebrales (figura 12). La principal desventaja de la instrumentación anterior es la tendencia cifosante de estos sistemas, con mayor tasa de rotura de implantes y pseudoartrosis, y la necesidad de yesos o corsés postoperatorios para protección; aunque estos inconvenientes se han minimizado con el desarrollo de los últimos sistemas de doble barra con instrumentación vertebral a múltiples niveles. (52,53).



**Fig. 12: TeleRx de columna de paciente con escoliosis toracolumbar intervenida mediante artrodesis vertebral anterior.**



**Fig. 13: TeleRx de columna en paciente intervenida de escoliosis mediante la implantación vertebral de grapas de Nitinol.**

Se están desarrollando técnicas novedosas que buscan modular el desarrollo y crecimiento de la columna vertebral mediante la implantación toracoscópica de grapas de Nitinol en el lado convexo de la curva, a nivel del ápex y niveles adyacentes

en pacientes esqueléticamente inmaduros (figura 13), con resultados prometedores en los estudios preliminares en animales de investigación (54,55,56).

#### 1.4 ESCOLIOSIS DE INICIO PRECOZ (EIP)

James describió en 1951, en una publicación preliminar sobre escoliosis de inicio precoz, 33 pacientes con escoliosis de aparición a una edad de 3 años o inferior sin causa identificable. En determinados pacientes la escoliosis se resolvió espontáneamente, pero en otros casos la curva progresó hasta deformidades realmente graves. De acuerdo con esta observación, se ha visto que cuanto mayor precocidad en el comienzo de la deformidad esta será más grave y con peor pronóstico (57). Dickson utilizó el término de “inicio precoz” para referirse a la presencia de escoliosis en los primeros 5 años de vida (figura 14), e “inicio tardío” para la escoliosis que aparecía a partir del sexto año de vida.

Es muy difícil evaluar la verdadera historia natural de la EIP, ya que son muy pocos los pacientes que se han dejado sin tratar. En algunas series se considera historia natural el periodo de tiempo hasta que el paciente recibe tratamiento, lo cual habitualmente ocurre antes de los 10 años de edad.

McMaster y Macnicol (58) publicaron una serie de 27 pacientes con EIP sometidos a un protocolo de corsé y cirugía. Observaron que el corsé era más eficaz en curvas torácicas simples que en curvas dobles, con una corrección inicial entre el 38%-43%, con un deterioro lento de un grado anual. A los cinco años de tratamiento se producía un deterioro brusco de la deformidad, y en el momento preoperatorio (siempre después de los 10 años de edad), la corrección media fue del



**Fig. 14: Fotografía de paciente con escoliosis de inicio precoz.**



11%. Antes de comenzar este protocolo, los mismos pacientes habían presentado una progresión media anual de 12 grados (rango:6-20).

La escoliosis grave puede llevar a hipertensión pulmonar y cor pulmonare (57) como resultado de la compresión del parénquima pulmonar y el incremento del trabajo respiratorio por la deformidad de la caja torácica (59,60). Además, existe una disminución del volumen del tórax así como de la expansión torácica, lo que conlleva una hipoventilación alveolar con hipoxemia e hipercapnia, y secundariamente a cor pulmonare y fracaso cardiaco derecho.

En un estudio retrospectivo sobre mortalidad en escoliosis infantil y juvenil, Pehrson y cols (61) observaron un incremento del riesgo de mortalidad secundaria a enfermedad cardiopulmonar en pacientes con curvas de inicio precoz. En el grupo infantil, el porcentaje de curvas graves (mayores de 70 grados) era del 86%, en el grupo juvenil era del 69%, y en el grupo adolescente del 46%. Sesenta y una de las 115 curvas eran idiopáticas. Existe una clara relación entre escoliosis de inicio precoz y mortalidad prematura secundaria a compromiso pulmonar. Cuanto más precoz sea el comienzo de la escoliosis más profundo es el efecto en la maduración normal de los alveolos, que se completa aproximadamente a los 8 años de edad (57).

La tendencia de la escoliosis idiopática infantil a resolverse espontáneamente en una proporción considerable de pacientes no se observa en los grupos juvenil y del adolescente. Diferentes autores han publicado tasas de resolución del 20 al 80% de casos (57). Además, en un estudio de 25 años de seguimiento, Driedrich y cols (62) demuestran que una vez resueltas estas no recurren durante el pico de crecimiento de la adolescencia.

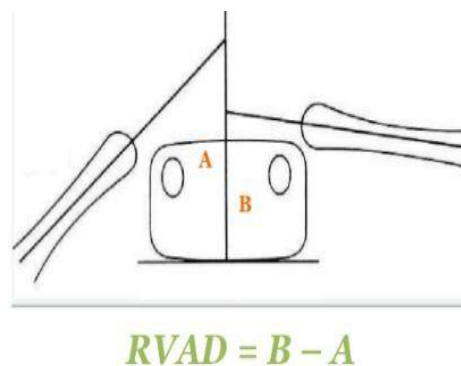
La escoliosis de inicio precoz idiopática (63) fue inicialmente atribuida a un modelamiento intrauterino, que era también responsable de las anomalías ortopédicas asociadas (en un 83% de casos) como plagiocefalia, disminución de la abducción de caderas o modelado de la caja torácica. Esta teoría fue abandonada dada la ausencia de escoliosis en el momento del nacimiento. Posteriormente, se hipotetizó que la posición durante el sueño era la causa de la deformidad de inicio precoz, es la

teoría de la presión postnatal (64). Esta teoría podía explicar las diferencias en la incidencia de EIP entre los niños del Reino Unido y de Estados Unidos. En Reino Unido se recomendaba que los niños durmiesen en posición supina, mientras que en Estados Unidos se recomendaba la posición prona. Esto estaba en relación con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para evitar el síndrome de muerte súbita.

Existen diferentes factores como la edad de comienzo, la localización, y el tipo y magnitud de curva así como las anomalías asociadas, género e historia familiar que se asociaron a factores pronósticos de progresión de la deformidad. Pero el más reproducible es la diferencia del ángulo costovertebral de Mehta (RVAD) (figura 15),

descrito en 1972 (65). Cuando esa diferencia es menor de 20 grados indica que la curva tiene tendencia a resolverse espontáneamente (80-90% casos), mientras que cuando la diferencia es mayor de 21 grados la tendencia de la curva es a progresar. Posteriormente describió una

herramienta adicional, conocida como la fase de la cabeza de la costilla. La fase indica la posición de la cabeza de la costilla del lado convexo en la vértebra ápex. Una fase I indica no solapamiento de la cabeza o cuello costal sobre la vértebra, mientras que en la fase II la cabeza de la costilla del lado convexo se superpone sobre la vértebra. Mehta publicó en la descripción original un 83% de resolución en fase I y RVAD menor de 20 grados, mientras que cuando el RVAD era mayor de 21 grados observó un 84% de curvas progresivas.



**Fig. 15: Representación gráfica de la diferencia del ángulo costovertebral de Mehta.** Se traza una línea perpendicular al platillo inferior de la vértebra apical y otra línea que biseccione la cabeza y el cuello de las costillas a cada lado de la vértebra ápex. El ángulo costovertebral es el formado por la intersección de ambas líneas. La diferencia del ángulo costovertebral (RVAD) es la diferencia entre los ángulos de ambos lados.

### 1.4.1 TRATAMIENTO DE LA ESCOLIOSIS DE INICIO PRECOZ

#### 1.4.1.1 TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO

El tratamiento de los pacientes con EIP se basa en anticiparnos a la historia natural de la deformidad, mejorando o evitando la progresión de la deformidad y de la compresión del parénquima pulmonar, evitar o limitar la fusión vertebral a edad precoz y minimizar las complicaciones y efectos adversos del tratamiento en la calidad de vida. Como se ha comentado anteriormente, los criterios pronósticos de Mehta han demostrado ser útiles para diferenciar entre curvas progresivas y curvas autorresolutivas en pacientes con escoliosis idiopática infantil. Curvas con un ángulo de Cobb menor de 25 grados y un RVAD menor de 20 grados tiene bajo riesgo de progresión, por lo que estos pacientes serán vigilados periódicamente con radiografías cada 4-6 meses. Se recomienda comenzar con tratamiento activo cuando se detecta progresión de la curva mayor de 10 grados. Si la curva se resuelve espontáneamente es prudente vigilar al paciente a intervalos de 1 o 2 años hasta alcanzar la madurez y controlar alguna posible recurrencia en el pico de crecimiento de la adolescencia (66).

Curvas con potencial riesgo de progresión son aquellas con un RVAD mayor de 21 grados o con una relación vértebra-costilla en fase II y un ángulo de Cobb mayor. Estos pacientes deben ser también monitorizados estrechamente en intervalos de 4-6 meses.

El tratamiento no quirúrgico tradicional de la EIP incluye los yesos y los corsés. Generalmente se comienza con la colocación de un yeso corporal moldeado bajo anestesia general (figura 16). Este yeso se cambia cada 6-12 semanas hasta que se obtiene la máxima corrección.



Fig. 16: Fotografía de una paciente con escoliosis de inicio precoz tratada mediante corsé de yeso colocado en mesa de tracción.

Puede ser de interés un periodo previo de tracción mediante halo craneal para reducir la deformidad tanto en el plano coronal como en el plano sagital.

Tras este periodo inicial, los yesos seriados pueden reemplazarse por corsés CTLS a tiempo total. El corsé de Milwaukee presenta la ventaja con respecto a las ortesis toracolumbares de evitar la compresión de la caja torácica y afectar al desarrollo pulmonar. Además, las costillas inmaduras se deforman antes de transmitir fuerzas correctoras a la columna vertebral. El corsé se mantiene mientras no exista evidencia de progresión de la deformidad hasta la madurez esquelética. Es habitual que en el pico prepuberal de crecimiento se produzca progresión de una deformidad previamente controlada con corsés, pudiendo necesitar tratamiento quirúrgico.

Metha y cols (65) comunicaron un 69% de corrección completa de la curva con yesos seriados, con mayor éxito en niños tratados antes de los 2 años. Los principios de los yesos de Mehta incluyen la utilización de una mesa específica con aplicación de tracción moderada y énfasis en la derrotación del tórax y de la columna. Insiste en la aplicación de una técnica meticulosa para evitar complicaciones cutáneas.

#### **1.4.1.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

El objetivo final del tratamiento quirúrgico en la escoliosis de inicio precoz es evitar la progresión de la deformidad y permitir, al mismo tiempo, el máximo crecimiento de la columna y de la caja torácica. Las indicaciones del tratamiento quirúrgico en escoliosis de inicio precoz son: progresión de la deformidad vertebral a pesar del tratamiento ortopédico, fallo en el desarrollo/crecimiento de la caja torácica o empeoramiento de la insuficiencia respiratoria (64,67). El tipo de cirugía va a venir determinado por la edad del paciente en el momento de la progresión de la deformidad (63).

Hace años se tendía a realizar una fusión vertebral precoz, bajo el precepto de que era mejor tener una columna recta aunque corta que una columna deformada aunque de longitud normal, pero rápidamente se vio que los resultados a medio plazo de la artrodesis vertebral posterior no eran satisfactorios debido al fenómeno del cigüeñal, consistente en progresión de la curva debido al crecimiento anterior de la columna vertebral. Sanders y cols (68) demostraron que pacientes con cartílagos trirradiados abiertos y signo de Risser 0 tienen una alta probabilidad de progresión de la deformidad debido al fenómeno del cigüeñal cuando se realiza artrodesis vertebral posterior aislada. Este fenómeno se puede evitar combinando una artrodesis anterior, lo cual tiene un efecto deletéreo en el desarrollo de la caja torácica y pulmonar. Estos efectos colaterales han sido el motor para el desarrollo de nuevos métodos de tratamiento quirúrgico orientados a técnicas sin fusión.

El tratamiento quirúrgico de la EIP ha evolucionado por diferentes generaciones. Hace cincuenta años, en 1963 R. Roaf (62) propuso que la escoliosis de inicio precoz se debía a un crecimiento asimétrico de la columna vertebral entre los lados cóncavo y convexo. Dado el éxito de la hemiepifisiodesis en el tratamiento de las deformidades angulares de las extremidades en niños, Roaf recomendó un abordaje similar en la columna y describió la ablación del cartílago fisario del lado convexo y de los discos adyacentes en la vértebra del ápex de la curva. Sólo en el 23% de pacientes se observó una mejoría del valor angular de la curva. Más recientemente, Marks y cols (69) publicaron los resultados de la hemiepifisiodesis del lado convexo con o sin instrumentación de Harrington, y no encontraron mejoría significativa de la deformidad.

El concepto de retardo del crecimiento del lado convexo en el tratamiento de la escoliosis idiopática tiene hoy día sus defensores. Los últimos intentos para controlar la curva con hemiepifisiodesis se han centrado en el abordaje mínimamente invasivo a través de técnicas toracoscópicas. Se colocan grapas en el lado convexo de las vértebras a nivel de ápex, de la misma forma que se colocan en las deformidades

angulares de los miembros. Estas técnicas evitan la fusión y, por tanto, preservan el potencial de crecimiento futuro. Betz y cols (70) publicaron los resultados del uso de grapas colocadas mediante toracoscopia para conseguir una epifisiodesis del lado convexo en pacientes con escoliosis idiopática. En este estudio, el 60% de las curvas permanecían estables (menos de 6º de progresión) a un año de seguimiento.

Las técnicas quirúrgicas que hoy día tienen más aceptación pueden dividirse en 3 grupos:

1. Técnicas basadas en distracción: en los que se incluyen las barras de crecimiento y el VEPTR (Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib), se basan en la aplicación de una fuerza correctora distractora.
2. Procedimientos de crecimiento guiado: como el marco de Luque o la técnica de Shilla en los que el crecimiento es dirigido pero sin distracción de la columna.
3. Técnicas basadas en la compresión anterior: donde se incluyen las grapas o el “tethering”, que se han utilizado en niños más mayores.

#### 1.4.1.2.1 TÉCNICAS BASADAS EN DISTRACCIÓN

Estos dispositivos corrigen y mantienen la corrección mediante la distracción de la columna vertebral, de la misma forma que lo hacían las barras originales de Harrington. Estos dispositivos pueden anclarse a la columna, a las costillas o a la pelvis dependiendo de la edad del paciente, las características de la curva y la calidad ósea del paciente.

Aunque Bess (71) y Akbarnia (72) demostraron que se consigue una mayor corrección de la deformidad y crecimiento de la columna (medido mediante la distancia T1-S1) con procedimientos de alargamientos frecuentes, estudios más recientes (73) han demostrado un incremento del riesgo de complicaciones asociadas a los alargamientos y menor ganancia de longitud conforme incrementa el número de

alargamientos. Existe controversia con respecto al momento más adecuado para la implantación de estos dispositivos así como al intervalo óptimo de retensado.

- BARRAS DE CRECIMIENTO

Originalmente descrita por Harrington y modificada por Moe, la técnica de barras de crecimiento ha sufrido varias modificaciones para permitir el control de la deformidad y minimizar las complicaciones. Se acepta como indicaciones para la utilización de barras de crecimiento la existencia de crecimiento restante significativo, una deformidad progresiva mayor de 50 grados y tratarse de una deformidad vertebral flexible (74,75).

Akbarnia y cols (74) publicaron los resultados del tratamiento con barras de crecimiento en 23 niños con escoliosis de inicio precoz sometidos a tratamiento. El ángulo de Cobb mejoró de 82º preoperatoriamente a 36º en el momento de la fusión. La distancia T1-S1 incrementó desde 23 cm de media en el preoperatorio a 32,6 cm en el momento de la fusión, con un 48% de complicaciones.

Se han realizado diferentes mejoras en los implantes, utilizando sistemas de menor perfil, conectores menos voluminosos, aplicación de barras de crecimiento dobles o la utilización de anclajes a las costillas o de tornillos pediculares para reducir la incidencia de complicaciones (figura 17).

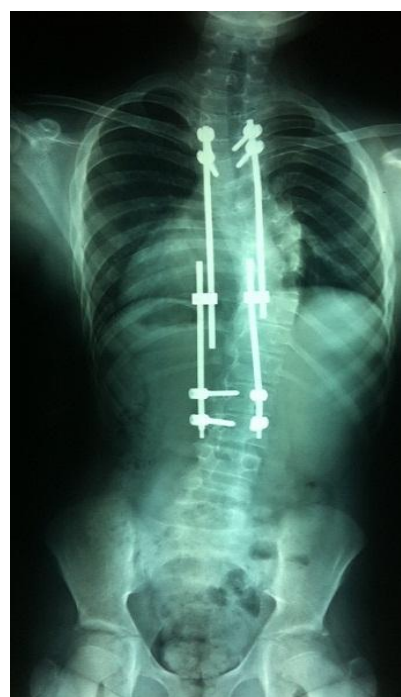


Fig. 17: TeleRx de columna de paciente con escoliosis de inicio precoz tratado con barras de crecimiento.

Diferentes autores recomiendan la utilización con precaución de tornillos pediculares en la columna torácica alta en niños muy pequeños, debiendo considerarse la utilización de otro tipo de instrumentación (ganchos, anclajes costales...). La fijación en la pelvis de las barras de crecimiento incluyen tornillos sacros, tornillos iliacos, ganchos pélvicos o barras contorneadas en S, siendo los tornillos iliacos los que consiguen mejor corrección del Cobb y de la oblicuidad pélvica (47% versus 29%, y 66% versus 40%, respectivamente para tornillos iliacos y tornillos sacros) (76).

Aunque el tratamiento con barras de crecimiento ha demostrado su eficacia relativa para permitir el crecimiento vertebral y evitar la progresión de la curva, el paciente necesita un gran número de cirugías (media de 6,6 procedimientos de alargamiento) antes de la fusión definitiva (72). Reducir la frecuencia de estos alargamientos o eliminar la necesidad de cirugías repetitivas sin sacrificar el crecimiento o la corrección debería ser un objetivo de las líneas futuras. Recientemente se han publicado los resultados de unas barras de crecimiento que permiten ser retensadas mediante la aplicación externa de un campo magnético con periodicidad mensual, demostrando resultados satisfactorios (77).

- VERTICAL EXPANDABLE PROSTHETIC TITANIUM RIB (VEPTR)

La indicación original (y para la que tiene aprobación de la FDA) para la colocación del VEPTR es la escoliosis progresiva con síndrome de insuficiencia torácica, pero actualmente el VEPTR se aplica con las mismas indicaciones que las barras de crecimiento tradicionales (78). La diferencia fundamental es que el anclaje cefálico se realiza mediante ganchos cerrados a las costillas, y el anclaje distal puede ser a costilla, a vértebra o a pelvis, y consta de un sistema telescópico de distracción que se coloca en la zona de transición toracolumbar.



Diferentes estudios han demostrado la eficacia del VEPTR para controlar la deformidad y permitir el crecimiento (figura 18). Campbell y Hell-Vocke (79) revisaron los resultados de 27 niños con escoliosis congénita y fusión costal sometidos a toracoplastia de expansión y colocación de VEPTR, con un seguimiento medio de 5,7 años. El valor angular de la deformidad disminuyó de 74º a 49º. El crecimiento torácico medio por año fue de 0,80 cm.



Fig. 18: TeleRx de columna de paciente con escoliosis de inicio precoz secundaria a múltiples malformaciones congénitas vertebrales y costales, tratado mediante un VEPTR.

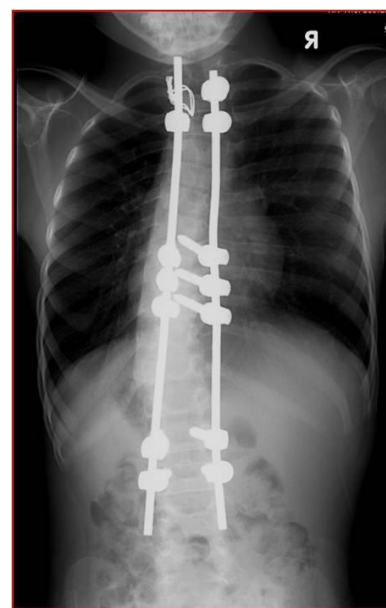
Las complicaciones son mayores que las de las barras de crecimiento tradicionales, incluyendo problemas en la herida, prominencia de implantes y fracturas costales (80). No existen muchos datos acerca del efecto de la distracción en la función pulmonar, en parte debido a la dificultad para medirla en niños.

Motoyama y cols (81) midieron la capacidad vital forzada (CVF) en 10 niños con síndrome de insuficiencia torácica y escoliosis. Con un seguimiento medio de 33 meses la CVF incrementaba un 26,8% al año.

#### 1.4.1.2.2 PROCEDIMIENTOS DE CRECIMIENTO GUIADO

El marco de Luque es una técnica ampliamente utilizada en los 80s en la que las barras eran ancladas a la columna mediante la utilización de alambres sublaminares. Esta técnica requería una amplia disección subperióstica, por lo que tenía elevado riesgo de fusión espontánea y por tanto, inhibición del crecimiento vertebral y torácico. Mardjetko y cols (82) revisaron retrospectivamente 9 casos de niños tratados con el marco de Luque, todos ellos necesitaron cirugía de revisión y todos tenían fusión espontánea de la región instrumentada.

La técnica de Shilla permite el control del ápex de la deformidad y al mismo tiempo, el crecimiento de la columna vertebral sin la necesidad de cirugías frecuentes (83,84). Consiste en la colocación de tornillos pediculares a nivel del ápex de la curva, realizando una fusión limitada. En los extremos de la deformidad se colocan tornillos percutáneos con la intención de evitar la fusión espontánea. Las barras se fijan a los tornillos en el ápex pero pueden deslizarse dentro de la cabeza de los extremos distal y proximal (figura 19). McCarthy y cols (83) demostraron que el crecimiento vertebral continuaba en un modelo caprino, aunque con una artrosis facetaria significativa.



**Fig. 19: TeleRx de columna de paciente con escoliosis de inicio precoz tratado mediante la técnica de Shilla.**

#### 1.4.1.2.3 TÉCNICAS BASADAS EN COMPRESIÓN

La colocación de grapas en los cuerpos vertebrales es una nueva técnica utilizada en escoliosis idiopáticas juvenil y del adolescente. Siguiendo los principios de Hueter-Volkman (10,11) el incremento de presión a través del platillo vertebral retrasa el crecimiento de la vértebra. Aunque este fenómeno ha sido observado en modelos experimentales animales (85) la experiencia en los años 50s utilizando grapas en curvas congénitas fue desilusionante (54).

Más recientemente, se han utilizado “tethers” o suturas flexibles anclados a las vértebras para modular el crecimiento vertebral. Newton y cols, mediante la utilización de estas suturas en modelos animales (86) generaron acuñamiento vertebral, lo cual podría potencialmente corregir la escoliosis. Utilizando un modelo caprino, Braun y cols (87) demostraron que mediante un ligamento sintético flexible anclado a las vértebras se puede corregir moderadamente la deformidad en el plano

coronal, pero que este efecto se pierde a lo largo del tiempo; y concluyen que las grapas rígidas con memoria de forma producen mejor corrección final de la deformidad que un ligamento flexible.

Las grapas vertebrales más modernas están fabricadas con metales con memoria de forma (p ej. Nitinol) que permite a la grapa cerrarse cuando se calienta. No existe mucha literatura sobre la utilización del Nitinol para la corrección de deformidades vertebrales. Betz y cols (88) revisaron retrospectivamente 21 pacientes con escoliosis idiopática del adolescente tratados con grapas vertebrales en el lado convexo de la deformidad. De los 10 pacientes con más de un año de seguimiento, el 60% tenían una curva estabilizada o menor, y en el 40% la curva había progresado. En otro estudio, Betz y cols (89) siguieron a 28 pacientes con escoliosis idiopática del adolescente tratados con grapas vertebrales durante 2 años (figura 20). Se consideró satisfactorio cuando las curvas corregían más de 10 grados. El 86% de las curvas lumbares y el 80% de las curvas torácicas menores de 35 grados fueron tratadas satisfactoriamente utilizando grapas en el lado convexo. En cambio, las curvas mayores de 35 grados no respondieron al tratamiento con grapas.



Fig. 20: TeleRx de columna de paciente con escoliosis idiopática tratada con grapas con memoria de forma.

Crawford y Lenke (90) publicaron recientemente un caso en el que utilizaron tornillos torácicos anteriores unidos por una sutura de polipropileno en un niño de 8 años con escoliosis juvenil idiopática con curva torácica de 40 grados. A los cuatro años de seguimiento la curva se había reducido a 6 grados.

## 1.5 MODELOS EXPERIMENTALES DE ESCOLIOSIS

En un intento de clarificar la patogénesis de la escoliosis idiopática y de explorar nuevas herramientas terapéuticas, los investigadores han inducido experimentalmente escoliosis en animales durante más de un siglo (91). En 1988, Von Lesser fue el primero en describir un modelo experimental de escoliosis: provocaba escoliosis toracolumbares en conejos mediante la sección unilateral del nervio frénico. Los animales más frecuentemente utilizados en los modelos experimentales de escoliosis son el pollo, el conejo, la rata y el ratón (91). Otros animales utilizados han sido los primates, las cabras, las ovejas y el cerdo. Menos frecuentemente utilizados han sido las vacas, las ranas y los perros.

### 1.5.1 PROCEDIMIENTOS EN POLLOS

Entre los procedimientos prenatales destaca la inyección de insulina en el huevo del pollo que provoca una gran cantidad de malformaciones congénitas: escoliosis, espina bífida, displasia de caderas...

A nivel postnatal podemos actuar de forma sistémica o local: en el primer caso se ha estudiado ampliamente el efecto de la pinealectomía. Machida y cols (92,23) desarrollaron un estudio en tres grupos de pollos: 1) pollos a los que se le realizaba una pinealectomía, 2) pollos a los que se les resecaba la glándula pineal pero se les implantaba intramuscularmente en el tronco, 3) pollos sin intervención como controles. Se observó escoliosis en el 100%, 10% y 0% de los pollos respectivamente. Esto les llevó a la hipótesis de que el sistema neurohormonal de la glándula pineal era un factor clave en el desarrollo de este tipo experimental de escoliosis. Además, estudiaron los efectos de la suplementación con melatonina y serotonina en pollos pinealectomizados. La incidencia de escoliosis era del 100% en los pollos sin glándula

pineal, comparado con el 73% y 20% en los pollos suplementados, respectivamente. Estos resultados, aunque utilizando dosis más bajas de melatonina, no han podido ser reproducidos por otros autores (93,94).

Dado el papel impreciso de la pinealectomía y la melatonina en la patogénesis de la escoliosis, Beurelein y cols (95) investigaron si otros aspectos de la cirugía de pinealectomía tenían un papel en la etiología de la escoliosis. Exploraron el efecto de diferentes técnicas de resección (bisturí eléctrico, fórceps,...) y del daño en la corteza cerebral, y observaron que la clave estaba en el corte del tronco de la glándula pineal y no en la extirpación de la misma o en artefactos de la cirugía. Otros autores han intentado reproducir un modelo de escoliosis mediante la creación de un ambiente con luz constante, lo que produce una inhibición de la producción de melatonina, con resultados inconstantes (96).

A nivel local, la costotomía múltiple en pollos no lleva a la producción de escoliosis significativa, en cambio sí lo producía la resección amplia de varias costillas (97); e incluso en escoliosis previamente generadas la costoplastia del lado cóncavo tenía un efecto corrector (98).

### **1.5.2 PROCEDIMIENTOS EN CONEJOS**

Ya en 1952 Somerville (91) creó un modelo experimental de escoliosis realizando una sutura de la columna en lordosis, mediante la sutura entre sí de las apófisis espinosas y la cauterización de las láminas. En un estudio posterior, Smith y Dickson observaron que en los animales con escoliosis graves inducidas por este método existía un daño de la médula espinal debido a la cauterización del arco posterior, por lo que estos autores sugirieron que la deformidad vertebral era debida a la lesión neural.

Para investigar el efecto de la lordosis forzada sin traumatismos quirúrgicos asociados Poussa y cols (99) utilizaron una férula externa para forzar la lordosis en la unión toracolumbar. Esto indujo el desarrollo de escoliosis en más de la mitad de los conejos. Carpintero y cols (100) hipotetizaron que la dominancia unilateral de la musculatura paravertebral producía una lordosis asimétrica cuando actuaban los músculos erectores. Ellos realizaron quirúrgicamente una sutura entre las apófisis espinosas y las apófisis transversas a tres niveles consecutivos de la columna, todos los animales demostraron una escoliosis moderada (27-42 grados) de convexidad opuesta al lado operado.

Diferentes autores han realizado una sutura de escápula a pelvis contralateral, obteniendo de forma consistente una escoliosis inducida con acuñamiento vertebral cuando la sutura se mantenía más de 8 semanas (101). Recientemente, implantando en la mitad de la placa de crecimiento de una vértebra del conejo un electrodo que libera un impulso eléctrico constante, se ha conseguido producir una inhibición asimétrica de la placa de crecimiento y por tanto, generar escoliosis (102).

Escoliosis graves han sido inducidas tras la resección unilateral de costillas por diferentes autores (91). En 1962, Langenskiöld y Michelsson indujeron escoliosis de entre 50 y 115 grados en aproximadamente el 50% de los animales tras la resección de la cuarta y la quinta costillas o la resección de las articulaciones costoclaviculares. Otros modelos de escoliosis en conejos han sido ampliamente reproducidos: sutura entre sí de costillas consecutivas con o sin costotomías en el lado contralateral, laminectomía unilateral de 4 o 5 niveles consecutivos con división de las raíces dorsales unilaterales, lesión unilateral de la médula dorsal mediante electrocoagulación... (91,103).

### 1.5.3 PROCEDIMIENTOS EN RATA Y RATÓN

Entre los procedimientos prenatales se ha observado que la exposición a diferentes agentes químicos con potencial teratogénico han dado lugar a malformaciones congénitas vertebrales y escoliosis congénita (104).

Ya en periodo postnatal se puede actuar a nivel sistémico o a nivel local. Entre las primeras destaca el estudio de Ponseti y cols (91) en el que alimentando a ratas con una dieta que contenía un 50% de guisantes dulces se producía una escoliosis secundaria a osteoporosis grave con colapso vertebral secundario, debido al elevado contenido de B-aminopropionitrilo de los guisantes dulces. Otros autores han inducido escoliosis en ratas tras la lesión de determinadas estructuras cerebrales: núcleos troncoencefálicos relacionados con el equilibrio y el control postural, núcleos cerebrales relacionados con la producción de dopamina...

Diferentes autores (92,105) demostraron que en ratas no se producía escoliosis tras pinealectomía; en cambio, si se producía cuando se trataban de ratas bípedas. Se conseguían ratas bípedas mediante la amputación de las patas anteriores a las 3 semanas de edad, por lo que las ratas se estimulaban para caminar en posición erguida mediante la elevación de la comida y la bebida. El 25% de estas ratas bípedas desarrollaban escoliosis, y cuando se combinaba el bipedalismo y la pinealectomía o déficit de melatonina se observaba escoliosis en el 70% de las ratas (106).

Entre las intervenciones locales destaca la inducción de curvas derechas en ratas en crecimiento mediante la sutura del polo inferior de la escápula a la pelvis ipsilateral (107), con características morfológicas e histológicas similares a las observadas en la escoliosis del humano.

Mente y cols (108) aplicaron un fijador externo en la cola de la rata para evaluar si la progresión de la escoliosis podía ser explicada en términos de fuerzas mecánicas que causaban acuñamiento vertebral. Mediante la aplicación de fuerzas

compresivas a través del fijador lograron conseguir una escoliosis por acuñamiento no solo del cuerpo vertebral sino también del disco intervertebral, que era reversible cuando se aplicaba una fuerza distractora contraria a la compresión previa. Este hallazgo es explicado por el principio de Hueter-Volkmann (10,11). Además, la remodelación “diafisaria” vertebral (ley de Wolff) también contribuye a la deformidad en ratas mayores (109).

#### **1.5.4 PROCEDIMIENTOS EN CABRAS, OVEJAS, CERDOS, VACAS, RANAS Y PERROS**

Se han realizado experimentos con inyección de *Toxoplasma gondii* o virus Akabane en ovejas y corderos preñados que llevan a la inducción de escoliosis congénita (91). Recientemente (110) se ha probado un posible origen vestibular de la escoliosis en ranas, mediante la resección unilateral del laberinto en el periodo de larva, observándose en el esqueleto de las ranas adultas una escoliosis con repercusión triplanar (frontal, transverso y sagital) y deformidades vertebrales llamativas.

A nivel local destaca el trabajo de Beguiristain y cols (111), ellos proponen que un crecimiento asimétrico en el cartílago neurocentral de la vértebra podría llevar a rotación vertebral y por tanto, a escoliosis. Realizando epifisiodesis unilateral del cartílago neurocentral en cuatro o cinco niveles consecutivos de la columna torácica conseguía una escoliosis estructural en la columna del cerdo con rotación y acuñamiento de los cuerpos vertebrales. Esta técnica de generación de escoliosis ha sido reproducida posteriormente por diferentes autores (112,113).

También se ha conseguido inducir escoliosis en cerdos y cabras mediante un “tether” o anclaje (figura 21) posterior asimétrico, rígidos o flexibles (opcionalmente combinado con sutura entre costillas del lado cóncavo), para estudiar la seguridad y



eficacia de los tratamientos sin fusión en escoliosis, evaluar la modulación del crecimiento vertebral y evaluar la permeabilidad y remodelación de los platillos vertebrales (55, 87, 114-121). Esta técnica de un anclaje asimétrico también se ha utilizado en vacas (122-123). En perros se han realizado intentos de reproducir una escoliosis a través de la inducción experimental de siringomielia (124).

Recientemente, se han realizado actuaciones directas sobre el platillo vertebral para modular el crecimiento vertebral: Driscoll y cols (125), mediante un dispositivo que se ancla unilateralmente al cuerpo vertebral y al disco (englobando la placa de crecimiento) en cuatro niveles consecutivos de cerdos inmaduros, consiguieron la generación de una pequeña curva. Caballero y cols (126) consiguieron generar escoliosis en cerdos sometidos a daño mediante electrocauterio del platillo vertebral.



**Fig. 21:** Rx posteroanterior de la columna vertebral de una cabra, tras la generación de una escoliosis experimental mediante la implantación de una barra asimétrica desde T5 a L1 y resección de las últimas 6 costillas contralaterales.

### 1.5.5 PROCEDIMIENTOS EN PRIMATES

La pinealectomía en monos Rhesus con reducción de la secreción de melatonina no ha demostrado producir escoliosis (127). Por razones desconocidas, los procedimientos que resultaron satisfactorios para producir escoliosis en animales cuadrúpedos han fracasado en primates. La resección unilateral de cabezas costales, la escisión de los nervios intercostales, la división de los ligamentos costotransversos, la lesión del músculo erector de la columna, diferentes denervaciones... han sido técnicas utilizadas en un intento de inducir escoliosis en monos con poco o ningún

éxito (91). Sí se han observado escoliosis inducida en primates tras la resección bilateral de costillas y ligamentos costotransversos, o tras pruebas de virulencia durante la inyección intraespinal de vacunas contra la poliomielitis.

Después de revisar la gran cantidad de técnicas experimentales de generación de escoliosis, la pregunta fundamental es la posible extrapolación de estos modelos animales a la escoliosis del humano. La escoliosis idiopática es una deformidad rotatoria de la columna en crecimiento que ocurre en niños que podríamos considerar normales. Es llamativo el hecho de que la columna humana es menos estable rotacionalmente que otras columnas por simples características biomecánicas, que la hacen más fácilmente vulnerable a la inducción de una deformidad rotatoria progresiva como es la escoliosis idiopática (91). Desgraciadamente todos los modelos animales (128,129) carecen de estos requisitos mecánicos dado que, por ser animales cuadrúpedos, están sometidos a fuerzas que tienen a disminuir más que a aumentar esa tendencia rotacional. La lógica dicta que el equilibrio rotacional de la columna es más fácilmente perturbado en humanos que en otros animales vertebrados cuadrúpedos. En otras palabras, para crear una deformidad rotacional de la columna en cualquier animal no bípedo se requieren intervenciones mucho más agresivas de las que se necesitarían en el humano. Por tanto, hay que tener en cuenta en todos los modelos animales de escoliosis el importante desorden de base que es necesario crear para la generación de la deformidad animal. La ausencia de un modelo animal que biomecánicamente asemeje a la condición de carga de la columna vertebral humana es el mayor inconveniente en investigación de escoliosis (130,131).

## 1.6 NITINOL

Los metales con memoria de forma (MMF) constituyen un grupo de materiales metálicos con la capacidad de recuperar una longitud o forma previamente definida cuando se someten a una temperatura o carga mecánica apropiada (132). Cuando existe una limitación para la recuperación de la forma estos materiales provocan fuerzas de restitución. Gracias a estas propiedades existe un enorme interés tecnológico en el uso de MMF para diferentes aplicaciones (133).

Aunque existe una amplia variedad de metales que presentan la propiedad de memoria de forma, solo aquellos que pueden recuperarla desde una gran tensión o que pueden generar una fuerza de restitución de la forma tienen interés comercial. Entre estos se encuentran los metales de níquel-titanio, cobre-cinc-aluminio y cobre-aluminio-níquel (132). Los MMF basados en níquel y titanio son los más frecuentemente utilizados para aplicaciones comerciales, ya que combinan buenas propiedades mecánicas con la propiedad de memoria de forma.

Las propiedades de los MMF se conocen desde los 1930s. Pero fue en los años 1960s cuando estos metales adquirieron interés tecnológico. En 1962 Buehler y cols, del U.S. Naval Ordnance Laboratory, descubrieron el efecto memoria de forma en las aleaciones equiatómicas de níquel y titanio, que empezaron a conocerse como Nitinol (**Níquel Titanium Naval Ordnance Laboratory**). En esos años se investigaba una aplicación en la industria aeronáutica. En 1975, Andreasen y cols de la Universidad de Iowa, realizaron el primer dispositivo superelástico de ortodoncia (134).

Básicamente los MMF presentan 2 fases cristalográficas bien definidas, austenita y martensita. Martensita es la fase en la que, en ausencia de estrés, es estable solo a bajas temperaturas y es fácilmente deformable. Cuando se aplica calor al metal en fase martensita se obtiene la martensita inducida, que tiene 24 variantes con 24 subtipos diferentes de orientaciones cristalográficas. En cambio, al aplicar una tensión

sobre la martensita, sólo existe una variante de orientación cristalográfica alineada con la dirección de la tensión. Austenita es estable sólo a altas temperaturas, con una única variante de estructura cristalográfica cúbica.

La transformación martensítica explica la recuperación de la forma de los MMF. Esta transformación ocurre en un rango de temperaturas que varía de acuerdo al porcentaje de cada metal, de forma que mínimas modificaciones del porcentaje de níquel y titanio suponen un enorme cambio en el rango de temperaturas. En general, se definen cuatro temperaturas de transformación:  $M_s$  y  $M_f$ , que son las temperaturas en que la transformación a martensita comienzan y finalizan respectivamente; y  $A_s$  y  $A_f$ , que son las temperaturas en que la transformación a austenita comienza y finaliza (132,133).

Estudios recientes demuestran que dependiendo de condiciones específicas algunos MMF pueden presentar otra fase cristalográfica, romboédrica, conocida como Fase R, que puede aparecer antes de la transformación martensítica, siguiendo la secuencia de Austenita- Fase R- Martensita (135).

### 1.6.1 COMPORTAMIENTO TERMOMECAÁNICO

Los MMF presentan comportamientos termomecánicos típicos, como la pseudoelasticidad y la memoria de forma (132).

La **pseudoelasticidad** ocurre cuando los MMF están sometidos a una carga a una temperatura constante por encima de la  $A_f$  (temperatura por encima de la cual la fase austenita es estable). La figura 22 muestra a curva tensión-deformación, representando el comportamiento pseudoelástico macroscópico de los MMF. Una carga mecánica provoca una respuesta elástica hasta alcanzar un valor crítico (punto A), momento en que comienza la transformación de austenita a martensita, que

finaliza en el punto B. En este punto B, la estructura del MMF es completamente inestable. Para fuerzas mayores, los MMF presentan una respuesta lineal. Durante la descarga de la fuerza/tensión, el material presenta una recuperación elástica (B→C). Desde el punto C al D se produce una transformación de martensita a austenita. A partir del punto D, el material presenta una descarga elástica. Cuando el proceso de carga y

descarga finaliza, los MMF no tienen tensión residual alguna. Al analizar la gráfica de estrés-deformación vemos que el camino de transformación martensítica y su inversa, la austenítica, no coinciden. Este circuito de histéresis está asociado a una disipación de energía.

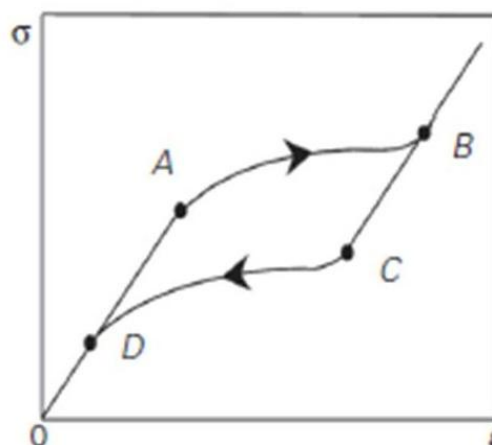


Fig. 22: Pseudoelasticidad. Ver texto para explicación del proceso.

El **efecto memoria de forma** está representado en la figura 23 mediante la curva de tensión-deformación de los MMF a bajas temperaturas (por debajo de la  $M_f$ , temperatura a la que la fase martensítica es estable). Cuando el metal es sometido a una carga mecánica, la tensión alcanza un punto crítico, el punto A, en la que comienza la transformación a martensita inestable, que finaliza en el punto B. Cuando finaliza la

aplicación de una carga/tensión, el MMF presenta una deformación residual (punto C). Esta deformación residual puede ser recuperada mediante la aplicación de calor al MMF, ya que el calor induce una transformación inversa desde martensita inestable a austenita. Este es el efecto memoria de forma de un único sentido.

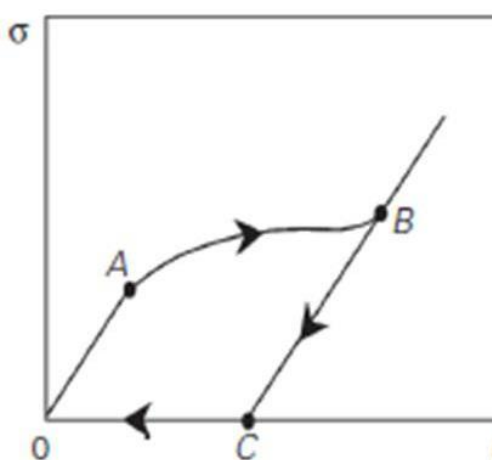


Fig. 22: Efecto memoria de forma. Ver texto para explicación del proceso.

Existe un efecto memoria de forma de doble sentido: se trata de que el MMF tiene una forma en fase austenita y otra forma en fase martensita. El cambio de temperatura produce el cambio de fase y por tanto, de forma, sin aplicación de tensión/carga, sólo con el cambio de temperatura. En la figura 24 se puede observar este efecto de doble sentido. Partiendo de una muestra en fase austenítica, al enfriarla se induce un cambio de fase de austenita a martensita, lo cual lleva a un cambio de forma. Cuando la temperatura incrementa por encima de  $A_f$ , la muestra experimenta otra transformación de fase (2→3), recuperando su forma original. Otro enfriamiento, provocaría el cambio de forma a su fase austenítica. A diferencia del efecto memoria de forma de sentido único, no es necesaria la aplicación de una carga mecánica para cambiar la forma del MMF a baja temperatura.

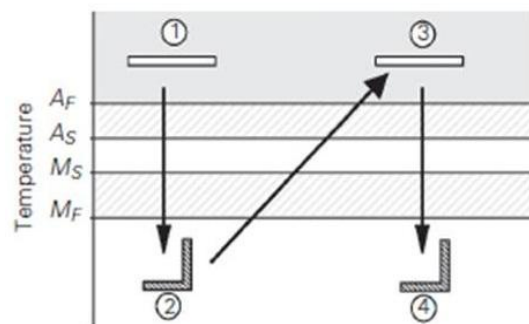


Fig. 24: Efecto memoria de forma de doble sentido.  $A_f$ ,  $A_s$ ,  $M_s$  y  $M_f$  son las temperaturas a las que la transformación austenita y martensita comienzan y finalizan, respectivamente.

### 1.6.2 BIOCOMPATIBILIDAD DEL NITINOL

La biocompatibilidad es la capacidad de los materiales para permanecer biológicamente inocuos durante su periodo funcional en el interior de un organismo vivo (136); este es un factor crucial de los MMF para su utilización en humanos. Un material biocompatible no produce reacciones alérgicas en el huésped.

Generalmente, la biocompatibilidad de un material está fuertemente relacionada con reacciones entre la superficie del material y la respuesta inflamatoria del huésped. Diferentes aspectos pueden contribuir a estas reacciones: la edad, el estado general de salud, el estado del sistema inmunológico... y las características del

material (rugosidad y porosidad de la superficie, toxicidad de los elementos presentes en el metal...) (137).

Existen múltiples trabajos para analizar la biocompatibilidad de los implantes de níquel-titanio y excluir los riesgos intrínsecos a sus aplicaciones. Este análisis se realiza evaluando de forma independiente cada uno de los elementos, níquel y titanio, de forma separada.

El níquel, aunque es necesario para la vida, es un metal altamente tóxico. Así, personas con un contacto continuado con el níquel presentan problemas de neumonía, sinusitis crónica y rinitis, cáncer de pulmón, o a nivel local dermatitis de contacto (134). A diferencia del níquel, el titanio y sus derivados son altamente biocompatibles, por lo que debido a sus propiedades mecánicas son ampliamente utilizados en el campo de la ortodoncia y los implantes ortopédicos (133). La oxidación del titanio produce una capa de  $\text{TiO}_2$ , inocua, que es responsable de la alta resistencia a la corrosión de estos implantes.

Los estudios de corrosión de los implantes de níquel-titanio (138,139) demuestran que en condiciones fisiológicas su resistencia a la corrosión es muy superior a la del acero inoxidable. En general podemos afirmar que las propiedades del titanio confieren buena biocompatibilidad a los dispositivos de níquel-titanio (140).

### **1.6.3 APLICACIONES DE LOS METALES CON MEMORIA DE FORMA**

Las propiedades de los MMF han dado lugar al desarrollo de investigaciones para la búsqueda de aplicaciones en los diferentes campos del conocimiento humano. En esta sección analizaremos las aplicaciones biomédicas de los metales

“inteligentes”, siendo fundamentalmente en el campo cardiovascular, ortopedia y ortodoncia, y en el diseño de instrumentación quirúrgica.

### ***Aplicaciones cardiovasculares***

En los últimos años, la colocación de catéteres en arterias y venas ha tenido un amplio desarrollo. El cierre del foramen oval permeable o de comunicaciones interauriculares mediante técnicas endovasculares constituye una alternativa a la cirugía tradicional, mucho menos invasiva y con mucho menor riesgo para el paciente. Los dispositivos utilizados están realizados con alambres de MMF recubiertos por una capa de poliuretano resistente al agua (141). En un primer momento la mitad del dispositivo se inserta en forma plegada a través de un catéter por la vena cava hacia el corazón, en este momento se coloca en el foramen oval y se abre recuperando su forma original. En un segundo momento se introduce la segunda mitad del dispositivo siguiendo el mismo recorrido, y una vez en el foramen oval se conectan entre sí, sellando el foramen y evitando el flujo de sangre entre las aurículas (142).

La angioplastia es una técnica para tratar la oclusión de un vaso sanguíneo o de una válvula cardíaca. Consiste en que mediante la introducción de un cilindro expansible implantable, un stent, a través de una aguja guía fina por la arteria femoral hasta su colocación en la zona de oclusión (figura 25). Estos stents ejercen una presión constante sobre las paredes vasculares para mantener la luz arterial. El stent se introduce plegado en el catéter y al llegar a la zona de interés se despliega hasta que recupera su forma original (143) y ejerce una presión contra las paredes del vaso.

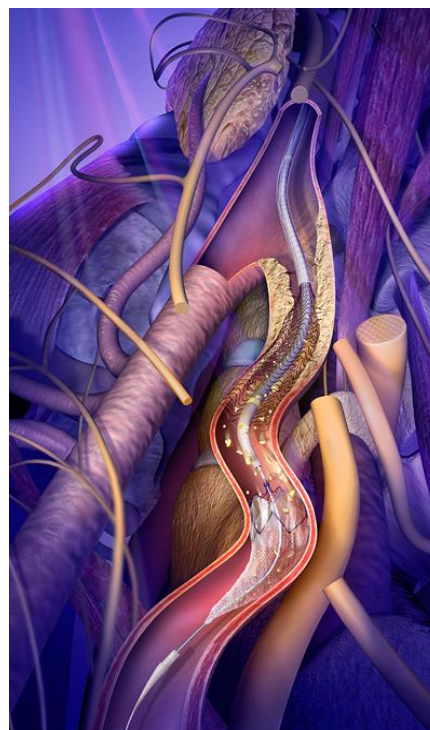


**Fig. 25: Fotografía de stents endovasculares autoexpansibles fabricados con metales con memoria de forma.**



Los stents también se utilizan en la reparación de aneurismas aórticos. Tradicionalmente se realizaba una reparación abierta invasiva, en una cirugía tremendamente traumática y de alto riesgo, con elevada morbilidad y tiempo de recuperación (143,144,145).

Los embolismos pulmonares ocurren cuando uno o más émbolos se desprenden desde un trombo venoso, y se dirigen hacia los pulmones, provocando un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda. Tradicionalmente se han utilizado anticoagulantes para reducir la suelta de émbolos. El primer dispositivo cardiovascular desarrollado con MMF fue el filtro de Simon (figura 26), que representa una nueva generación de dispositivos utilizados para prevenir los embolismos pulmonares. Estos filtros se introducen plegados y aprovechan la memoria de forma, el metal en su fase martensítica es plegado fácilmente e introducido en la vena cava. Para mantenerlo en esta fase se utiliza suero salino inyectado a través del catéter en cuyo extremo va anclado el filtro plegado. Al liberar el filtro, debido a la temperatura de la sangre cambia a fase austenítica y se despliega, quedando anclado a las paredes de la vena cava (136,146,147).



**Fig. 26: Imagen representativa de un filtro venoso autoexpansible, evolución del filtro de Simon original, para prevención de la embolia pulmonar.**

### ***Aplicaciones ortopédicas***

La aplicación del Nitinol en ortopedia ha sido ampliamente investigada con el desarrollo de barras correctoras, grapas a compresión y en sistemas de fijación de

fracturas. Las ventajas del Nitinol en este campo se basan en las fuerzas generadas durante la recuperación de la forma (148, 149, 150).

Una de las primeras aplicaciones fue la de las cajas intersomáticas vertebrales. La introducción de este espaciador entre dos cuerpos vertebrales asegura el anclaje local del mismo, evitando la movilización y la migración del mismo mientras se consigue la artrodesis intervertebral en las técnicas PLIF y TLIF. El uso de estos espaciadores se basa en la aplicación de una fuerza constante expansiva, independientemente de la posición del paciente, al mismo tiempo que permite el crecimiento de hueso en su interior. Kok y cols (151) en una serie prospectiva de 25 pacientes obtuvieron un 100% de fusión intersomática utilizando la caja MAC (Memory Metal Minimal Access Cage) en la columna lumbar.

Otra aplicación es en el tratamiento de fracturas/osteotomías óseas. Se han desarrollado diferentes tipos de grapas y placas (figura 27) para acelerar el proceso de consolidación de la fractura, gracias a la propiedad de la memoria de forma (152).



**Fig. 27: Imagen de fractura mandibular tratada mediante osteosíntesis con una placa con memoria de forma. Una vez implantada, la placa genera fuerzas de compresión en el foco de fractura que favorecen el proceso de consolidación.**

La grapa en su forma abierta se coloca puenteando el foco de fractura, al calentarla mediante la aplicación externa de calor se produce el cambio de fase y la grapa tiende a cerrarse, lo que lleva a una compresión de los fragmentos óseos a nivel del foco de fractura. Las fuerzas compresivas generadas aceleran el proceso de curación de la fractura y la recuperación del paciente (153,154). Un efecto similar al

de las grapas ocurre con la aplicación de placas en fracturas de radio distal, maxilar, huesos nasales o de la fosa orbitaria...

También se han utilizado para la recuperación funcional de lesiones neuromusculares de la mano (132,133), con el desarrollo de guantes con alambres de MMF que se anclan en soportes en la punta de los dedos. Gracias a la memoria de forma en doble sentido, cuando el guante se calienta los alambres se acortan, y cuando el guante se enfría los alambres recuperan su forma original, abriendo y cerrando la mano, provocando un movimiento pasivo de la misma fundamental para la recuperación funcional.

### ***Aplicaciones en el desarrollo de instrumental quirúrgico***

En los últimos años la medicina y la industria médica se han centrado en el desarrollo de procedimientos quirúrgicos menos invasivos. Siguiendo esta tendencia se han creado instrumentos quirúrgicos con memoria de forma, con las ventajas de tener una gran flexibilidad y de recuperar su forma original cuando se calientan (133).

Las cestas de MMF se utilizan para la extracción del riñón, la vejiga o la vesícula biliar, o cálculos en las mismas (155,156,157). Estas cestas se introducen en el cuerpo del mismo modo que los filtros de Simon, y mediante la aplicación de calor se abren en el interior del cuerpo. El balón intraaórtico se utiliza para desobstruir vasos sanguíneos durante la angioplastia, o los drenajes biliares, stents esofágicos, en colon o traqueales para el tratamiento de estenosis de vía digestiva o respiratoria. Estos dispositivos tienen un tubo de MMF cuyo diámetro es menor al de otros polímeros debido a su efecto pseudoelástico. Ello le permite tener una mayor flexibilidad y resistencia a la torsión comparativamente con el acero (148,158). La laparoscopia es otra técnica que se ha beneficiado del desarrollo de los MMF, especialmente por la

fabricación de herramientas como pinzas, tijeras o retractores de estos metales facilitando llegar a lugares de difícil acceso.

En resumen, la aplicación de los MMF al campo biomédico ha sido exitosa debido a sus cualidades funcionales (pseudoelasticidad y memoria de forma), mejorando la posibilidad de realización de cirugías menos invasivas. Posiblemente los problemas de biocompatibilidad del níquel sean el principal hándicap para la mayor generalización del uso de los MMF en el campo biomédico.

## **1.7 SITUACIÓN ACTUAL DE LA APLICACIÓN DE LOS METALES CON MEMORIA DE FORMA PARA LA CORRECCIÓN DE DEFORMIDADES DE LA COLUMNA VERTEBRAL**

Diferentes grupos han realizado investigaciones utilizando metales con memoria de forma para la corrección de deformidades vertebrales. A nuestro conocimiento, el primer intento lo realizaron el grupo liderado por Baumgart (159) en Alemania a finales de los 70s. Utilizaron un alambre de Nitinol anclado al lado convexo de un modelo plástico de columna vertebral con una deformidad previamente creada. Mediante la aplicación de calor, el alambre se acortaba y el modelo plástico adquiría una forma rectilínea. A finales de los 90s, Veldhuizen y colaboradores (160) diseñaron un modelo experimental en el que una barra de Nitinol con forma curvilínea era anclada a la columna de un cadáver mediante ganchos y tornillos pediculares. Al calentar la barra a 50° C el metal con memoria de forma se activaba, aplicando una fuerza deformante a la columna vertebral, lo que se traducía en la producción de una curvatura escoliótica con un valor angular medio de 45 grados.

### **1.7.1 UTILIZACIÓN DE GRAPAS CON MEMORIA DE FORMA PARA LA CORRECCIÓN DE DEFORMIDADES DE LA COLUMNA VERTEBRAL**

La utilización de grapas englobando la fisis de los huesos largos ha sido aceptada durante muchos años como un método de tratar las deformidades angulares de los miembros en Ortopedia Infantil. La utilización de grapas para la corrección de la escoliosis ha tenido un pobre resultado en los diferentes intentos realizados hasta el momento.

Entre los diferentes trabajos realizados encontramos un grupo de autores (88,161) que utilizan grapas sin memoria de forma en pacientes con escoliosis idiopática del adolescente, esqueléticamente inmaduros, insertadas mediante toracoscopia o toracotomía en el lado convexo de la deformidad con resultados muy pobres. Betz y cols (88) utilizaron grapas en 10 pacientes con escoliosis idiopática de adolescente con signo de Risser menor de 2: en el 60% de los pacientes consiguieron mantener estable la deformidad, pero en el 40% de los casos la escoliosis progresó a pesar de las grapas. En la serie de O'Leary y cols (161), sobre once pacientes con escoliosis no idiopáticas, todos los casos experimentaron progresión de la deformidad a pesar de la implantación de grapas, y más del 50% de los casos necesitaron una segunda cirugía a los dos años de la implantación de las grapas.

A lo largo de la década del 2000 se han publicado diferentes trabajos sobre la colocación de grapas con memoria de forma en escoliosis previamente generadas en animales de experimentación. El grupo de Braun y Olgivie, en Salt Lake City, trabajó intensamente en la corrección de escoliosis experimentales en cabras mediante la colocación de grapas por vía anterior a nivel torácico. En un trabajo sobre 40 cabras publicado por este grupo en 2004 (162) a las que les inducía una escoliosis progresiva mediante la realización de un "tether" o anclaje asimétrico con una barra entre T5 y L1, resección de costillas en el lado convexo y sutura de las del lado cóncavo (116), conseguían una corrección media de 14 grados en un periodo de 6 a 14 semanas (de

57 a 43 grados) mediante la implantación de grapas con memoria de forma en el lado convexo (figura 28), mientras que en el grupo control (retirada de la barra sin implantación de grapas) la corrección media espontánea fue de 7,2 grados. Estas grapas demostraron una elevada incidencia de aflojamiento y movilización (163). Estudios posteriores del mismo grupo (55, 87, 115) confirmaron unos resultados pobres en la corrección de escoliosis experimental en cabras.

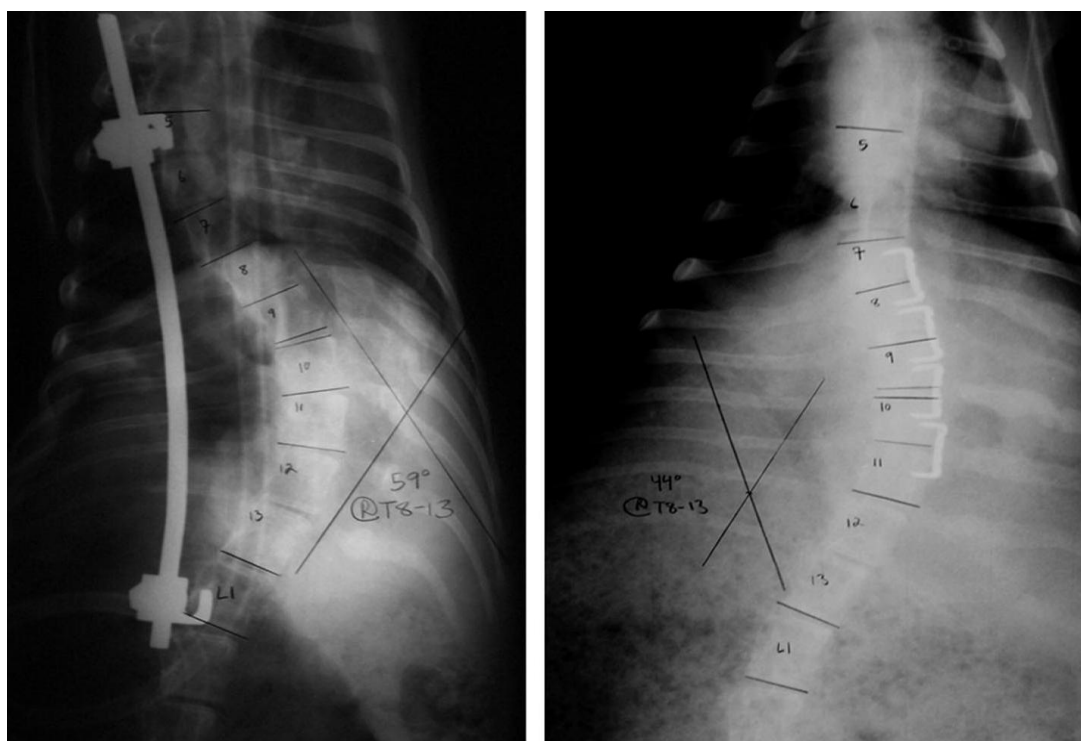


Fig. 28: Radiografías anteroposterior de una cabra a la que se le induce una escoliosis experimentalmente. Se observa una corrección de la escoliosis previamente inducida desde 59 grados al final del periodo de generación hasta 44 grados al final del periodo de tratamiento con grapas torácicas por vía anterior.

En 2009, el grupo de Song y cols (164) reprodujeron un diseño similar al de Braun, sobre 10 cabras a las que inducían escoliosis mediante una sutura asimétrica entre vértebras torácicas con resección de costillas del lado convexo y sutura de las del lado cóncavo; implantaban grapas con memoria de forma por vía anterior ancladas en los cuerpos vertebrales torácicos. Este grupo consiguió una corrección muy

significativa de la deformidad de casi 30 grados de media (de 34,8 a 15,6 grados) a las 8 semanas de la implantación de las grapas.

En humanos destacan un trabajo sobre la utilización de grapas con memoria de forma. Betz y Lavelle (89,56) publicaron en 2010 los resultados del tratamiento con grapas de memoria en 28 pacientes con escoliosis idiopática con un seguimiento mínimo de 2 años. Estos pacientes eran esqueléticamente inmaduros (Risser 0 ó 1) y tenían curvas moderadas (entre 20 y 45 grados). En curvas menores de 35 grados obtuvieron un 77% de resultados satisfactorios, mientras que en curvas menores de 20 grados el porcentaje ascendía al 87%. Consideraron resultados satisfactorios el control de la progresión de la deformidad. En un paciente llegaron a conseguir una sobrecorrección de la deformidad con inversión de la curva en sentido contrario.

#### **1.7.2 UTILIZACIÓN DE BARRAS CON MEMORIA DE FORMA PARA LA CORRECCIÓN DE DEFORMIDADES DE LA COLUMNA VERTEBRAL**

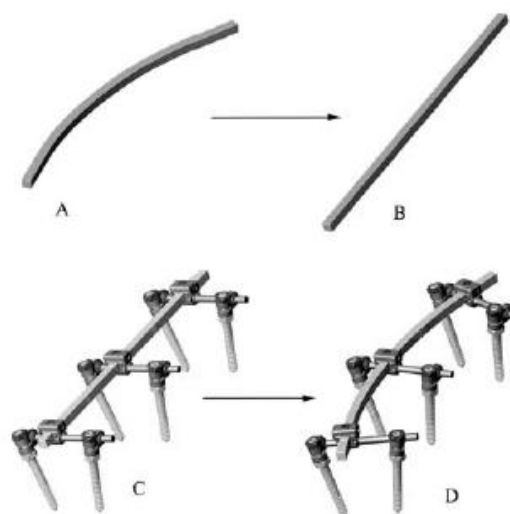
El primer intento para corregir la escoliosis mediante el uso de barras con memoria de forma fue publicado por Lu y cols (165) en 1986. Implantaron barras de Nitinol en 26 pacientes con escoliosis, calentaron la barra mediante la aplicación de suero caliente. Obtuvieron una buena corrección inmediata (de 53,6 grados de media antes de la cirugía a 25,8 grados de media tras la misma) y sin complicaciones, pero no comunicaron nada acerca de si acontecían cambios durante el postoperatorio.

Sanders y cols (166) realizaron en 1993 un trabajo experimental en 6 cabras esqueléticamente inmaduras. Primero generaron una escoliosis mediante la resección de cinco costillas contiguas, de forma que a las 4-6 semanas el valor medio de la escoliosis era de 41 grados. En una segunda cirugía, a las 6 semanas de la primera, implantaron una barra de Nitinol de 6 mm en la columna de los animales. Mediante la aplicación de radiofrecuencia calentaban la barra con lo que el Nitinol se activaba y

pasaba a la fase austenita, aplicando una fuerza correctora a la columna vertebral de los animales. El valor medio del ángulo de Cobb preoperatorio fue de 41 grados, tras la instrumentación fue de 33 grados, y tras la activación de la barra de 11 grados. En un animal se produjo pérdida de anclaje de la instrumentación tras la activación de la barra. Un estudio similar fue realizado por Matsumoto y cols (167) en monos, en el que dos barras de Nitinol fueron ancladas a la columna de los monos mediante alambres transespinosos. Publicaron una buena corrección de la deformidad previamente inducida pero que fue obtenida de forma instantánea al calentar la barra sin conseguir corrección adicional gradual en el postoperatorio.

En 2002, Wever y cols (168) utilizaron barras de Nitinol con una forma curva predefinida para inducir la producción de una escoliosis en cerdos sanos. En seis cerdos esqueléticamente inmaduros, anclaron una barra de 6,35x6,35 mm mediante tornillos a nivel de T12, L2 y L4. Al calentar la barra indujeron una escoliosis con valor medio de Cobb de 40 grados en las radiografías del postoperatorio inmediato (la misma curva que la original de la barra), que permaneció constante durante el seguimiento.

Todos estos estudios han obtenido una curvatura o una corrección de la misma de forma instantánea tras la activación de la barra anclada a la columna vertebral, pero ninguno de ellos han publicado cambios progresivos tras la cirugía.



**Fig. 29: Imagen de la instrumentación utilizada en el trabajo de Wever y cols (168). A: la forma original de la barra a baja temperatura. B: La barra recta antes de la implantación tras la aplicación de frío. C: Representación del montaje utilizado en la forma en que se implanta en la columna de los animales. D: La barra con la forma original tras la aplicación de calor una vez implantada.**



En 2011, Newton y cols (169) publicaron los resultados de un trabajo para comparar la eficacia de un montaje con barra simple o con barra doble, de Nitinol, para crear una escoliosis en un modelo experimental en 20 minicerdos de la raza Yucatan. Utilizaron barras de sección cuadrangular con una curva predefinida de 80 grados, anclados a la columna mediante tornillos pediculares, para hacer montajes con barra simple y doble, bloqueando los tornillos o sin bloquearlos. En los cuatro grupos se generaron escoliosis en el postoperatorio inmediato, sin existir diferencias significativas entre ellos (rango: 25-34 grados). A las 12 semanas de seguimiento no existían diferencias entre los montajes de barra única o de barra doble, pero sí existían diferencias entre los grupos de tornillos bloqueados o sin bloquear (valor angular medio de 35 grados en el grupo sin bloquear y 25 grados en el grupo bloqueado;  $p=0,02$ ).

Recientemente, Wang y cols han utilizado una barra de Nitinol como herramienta de corrección temporal intraoperatoria en humanos, que en la misma cirugía es sustituida por una barra convencional. En un primer estudio (170) realizan una comparación retrospectiva de un grupo de 16 pacientes con escoliosis del adolescente o del adulto joven tratados mediante artrodesis vertebral posterior instrumentada con barra tradicional rígida con respecto a otro grupo similar de 14 pacientes, en los que previamente a la implantación de la barra rígida convencional utilizan una barra con memoria de forma anclada a la concavidad de la deformidad como herramienta temporal de corrección. Al calentar la barra de Nitinol se produce una corrección parcial gradual de la deformidad, facilitando la implantación de la barra convencional. Mediante la utilización temporal de la barra de Nitinol consiguen un menor tiempo quirúrgico, menor sangrado y mayor porcentaje de corrección de la deformidad (68% en el grupo con barra de Nitinol respecto a un 57% en el grupo de barra convencional). En un trabajo posterior (171), describen los resultados obtenidos en 38 pacientes con escoliosis grave en los que se utilizó una barra de Nitinol como herramienta temporal de corrección intraoperatoria. La corrección media de la deformidad fue del 71,4% (de 78 grados de media a 24 grados); en los

pacientes con curvas menores de 70 grados el porcentaje de corrección fue del 78,9%, mientras que en curvas mayores de 70 grados la corrección fue del 68%. La barra con memoria de forma puede ser contorneada para adaptarla a la deformidad, y al calentarla, una vez anclada a la columna, produce fuerzas de desrotación y traslación en bloque repartiendo la fuerza entre todos los puntos de anclaje, minimizando la posibilidad de arrancamiento de tornillos y permitiendo una mayor corrección de la deformidad.

## 2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1 HIPÓTESIS

La hipótesis la planteamos tras establecer los siguientes asertos:

1. El tratamiento quirúrgico actual de la escoliosis consiste en la realización de una artrodesis vertebral posterior instrumentada. Este procedimiento tiene una elevada morbilidad asociada, derivada de su gran invasividad, del riesgo de lesión neurológica durante la colocación de implantes o durante la reducción instantánea de la deformidad, y de las consecuencias a largo plazo de la fusión de la columna vertebral.
2. Los metales con memoria de forma se caracterizan por tener dos propiedades: la pseudoelasticidad y la memoria de forma, gracias a las cuales han sido utilizados con gran éxito en diferentes campos biomédicos (fundamentalmente en los stents endovasculares) y en Ortodoncia.
3. El principio de Hueter-Volkman establece que el incremento o la disminución de la presión sobre la placa de crecimiento afecta a la velocidad de crecimiento de la misma, de este modo una carga asimétrica en los platillos vertebrales provoca un acúñamiento vertebral progresivo.
4. La colocación de un alambre con memoria de forma anclado a una columna escoliótica generaría fuerzas correctoras de la deformidad, siendo de tensión en la concavidad y de compresión en la convexidad.

A partir de los asertos antes señalados, nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. En un modelo de escoliosis experimental en ratas, **¿es posible conseguir una corrección gradual de la deformidad a lo largo del tiempo mediante la aplicación constante de fuerzas correctoras tras la implantación de un alambre con memoria de forma anclado a la columna, aprovechando el comportamiento plástico de la misma?**

**H0:** la implantación de un alambre de Nitinol en la columna escoliótica no consigue una corrección gradual de la deformidad.

**H1:** la implantación de un alambre de Nitinol en la columna escoliótica consigue una corrección gradual de la deformidad.

2. En la columna escoliótica, **¿la aplicación de una fuerza correctora de la deformidad mantenida en el tiempo provocaría la corrección de los cambios estructurales en las vértebras y discos intervertebrales asociados a la propia escoliosis?**

**H0:** la implantación de un alambre de Nitinol en la columna escoliótica no consigue una corrección de los cambios estructurales en vértebras y discos intervertebrales.

**H1:** la implantación de un alambre de Nitinol en la columna escoliótica consigue una corrección de los cambios estructurales en vértebras y discos intervertebrales.

## 2.2 OBJETIVOS

Este proyecto pretende abrir una línea de investigación para solucionar muchas de las complicaciones y reducir la morbilidad del tratamiento quirúrgico actual de una patología frecuente en la clínica, la escoliosis, aprovechando las propiedades elásticas y de memoria de forma de la aleación níquel-titanio.

A partir de las hipótesis planteadas, nos proponemos los siguientes objetivos:

### OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Crear una curva estructurada en la columna vertebral de animales de experimentación, a partir de un modelo animal en ratas previamente contrastado por otros grupos de investigación.
2. Conseguir una corrección gradual de la deformidad previamente creada, a lo largo del tiempo, mediante la implantación en la columna vertebral de un alambre de níquel-titanio con memoria de forma.

### OBJETIVO SECUNDARIO

3. Analizar los cambios estructurales que se producen en los cuerpos vertebrales y los discos intervertebrales tras la generación de la escoliosis, así como la reversibilidad de los mismos tras la corrección de la deformidad.



### 3 PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

Para la consecución de los objetivos propuestos se ha realizado el siguiente diseño o planteamiento de trabajo:

- El estudio se ha precedido de una revisión bibliográfica sobre las características anatómicas de la columna de las ratas, de los diferentes métodos experimentales para generación de escoliosis en animales y de las propiedades biomecánicas de los metales con memoria de forma, así como del estudio anatómico macroscópico de la columna vertebral de la rata Sprague-Dawley mediante la disección y esqueletización de la misma.
- Reproducción, perfeccionamiento y mejora de la técnica para generación experimental de escoliosis en ratas descrita por Sarwark y cols (107).
- Búsqueda de un sistema de anclaje eficaz del alambre de níquel-titanio a la columna vertebral de la rata.
- Estudio experimental: se han utilizado ratas Sprague-Dawley machos, de entre 20 y 22 días de edad en el momento de la cirugía inicial. Como modelo experimental para la generación de escoliosis se ha empleado una modificación de la técnica descrita por Sarwark y cols (107). Se han establecido dos fases secuenciales dentro del estudio, una inicial para generar una escoliosis dextroconvexa y una segunda fase para la corrección de la deformidad mediante la implantación de un alambre con memoria de forma anclado a la columna vertebral de las ratas, para realizar un análisis comparativo con un grupo control.

En un tiempo posterior, se reproduce el mismo modelo de generación de escoliosis en otro grupo de ratas. La mitad de estas ratas se sacrifican y realiza un estudio histológico de los cambios estructurales que se producen en el cuerpo vertebral y en los discos adyacentes tras la inducción de la escoliosis. En la otra mitad se reproduce la técnica de corrección de la deformidad para analizar la reversibilidad de los cambios estructurales a nivel de vértebra y discos intervertebrales adyacentes.

- Evaluación de los casos experimentales:

**Fase 1: Estudio radiográfico comparativo durante la modulación del crecimiento vertebral mediante la utilización de metales con memoria de forma.** Se realiza un estudio radiológico seriado de la columna vertebral de las ratas y definición de los parámetros cuantitativos: lineales (relación de C7 con línea vertical sacra y distancia T1-S1), angulares (ángulos de Cobb en los planos coronal y sagital de las diferentes curvas y ángulo escápulo-pélvico) e índices (relación distancia escápula-pelvis de los lados convexo y cóncavo).

**Fase 2: Estudio histológico comparativo de los cambios estructurales que se producen en el ápex de la deformidad tras la generación de la escoliosis y tras la corrección de la misma.** En el segundo grupo experimental de animales se analizan, mediante parámetros cuantitativos, los cambios estructurales que se producen en la vértebra ápex de la deformidad (acuñamiento vertebral) y en los discos adyacentes (acuñamiento de los discos), tras la generación de la escoliosis y tras la corrección de la misma.



- Análisis de los resultados, descriptivo y estadístico; y discusión de los mismos
- Finalmente se establecen las conclusiones correspondientes a las hipótesis planteadas.

El trabajo incluye el aporte iconográfico del mismo, tablas y bibliografía.



## **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 MATERIAL**

#### **4.1.1 Estudios preliminares**

En los estudios preliminares de este trabajo se han utilizado ratas Sprague-Dawley (S-D) de entre 20 y 22 días de edad, con 2 objetivos:

1. Reproducción, perfeccionamiento y mejora de la técnica experimental de inducción de escoliosis descrita por Sarwark y cols (107), mediante la realización de una sutura entre escápula izquierda y hemipelvis izquierda.
2. Búsqueda de un método de fijación del alambre con memoria de forma a la columna vertebral de la rata, con la menor morbilidad posible y baja incidencia de fracasos.

El número de animales usados en el estudio preliminar ha sido de 20 ratas. Todos los animales usados en este estudio han sido tratados siguiendo las directrices europeas indicadas en la Directiva del Consejo del 24 de noviembre de 1986 respecto a la protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos; y las establecidas en la legislación española en el Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

#### **4.1.2 Especímenes utilizados durante el estudio experimental**

En la primera fase del ensayo propiamente dicho se han utilizado ratas no consanguíneas Sprague-Dawley (S-D) de entre 20 y 22 días de edad, machos, suministrados por el Gabinete Veterinario de la Universidad Autónoma de Madrid (nº

de registro EX/021-U). En la segunda fase se han utilizado animales de similares características, pero suministrados por la empresa Charles River Laboratories France.

Los animales nacidos de cada camada se agrupaban en jaulas hasta el destete que se realizaba a los 19 días de edad. A partir de este momento los animales del estudio se agrupaban en jaulas. A los animales de la segunda fase se les mantenía en un periodo de aclimatación de 5-7 días tras la llegada al centro de estabulación desde el centro de cría antes de comenzar el estudio experimental, ya que procedían de un criadero alejado del centro de estabulación.

El suelo de las jaulas, que es de plástico, está cubierto por serrín que se renueva cada día. El techo de la jaula está formado por un enrejado de acero inoxidable que permite el depósito de alimento y bebida.

La dieta está constituida por pienso de la marca A04 PANLAB, S.L., en forma de tacos y agua “ad libitum” que se suministra en biberones de 250 ml colocados sobre la rejilla superior. Las jaulas están dispuestas en estanterías en salas con control de temperatura y humedad aisladas en el Gabinete Veterinario de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (nº de registro EX/021-U) durante la primera fase del estudio (fase de estudio radiográfico), y en el Animalario del Servicio de Cirugía Experimental del Hospital Universitario La Paz (nº de registro 280790001941) durante la segunda fase (fase de estudio histológico).

#### **4.1.3 Material anestésico y analgésico**

La anestesia se realiza mediante la administración vía intraperitoneal de una dilución de:

- Ketamina 10 mg/kg (Ketolar®, Laboratorios Parke-Davis).

- Xilacina 3 mg/kg (Rompum®, Laboratorios Bayer).
- Atropina 0,05 mg/kg.

La analgesia se realiza mediante la administración vía subcutánea de:

- Meloxicam 2-5 mg/kg/día (Metacam®, Laboratorios Boehringer Ingelheim).
- Tramadol 1mg/kg/día (Adolonta®, Laboratorios Andrómaco).

Como profilaxis antibiótica se utiliza inyección subcutánea preoperatoria de Amoxicilina-Clavulánico en viales de 1000mg/200 mg (Laboratorios Normon) a dosis de 150-300 mg/kg/día. Para la profilaxis de la queratitis por exposición se utiliza pomada Oculos Epitelizante (Laboratorios Novartis).

#### **4.1.4 Material quirúrgico e implantes utilizados para la generación y la corrección de la escoliosis experimental**

- Equipo básico de cirugía constituido por mango de bisturí con hojas de los números 11 y 15, tijeras rectas y curvas, pinzas de Adson y erinas.
- Luz fría Hund Wetzlar con lupa incorporada.
- Microtaladro de aeromodelismo marca Drillco® con aguja IM usada como broca.
- Alambres de acero inoxidable para ligaduras ortodónticas de 70 gr de resistencia “Ligature Wire Spool®” y 0,2 mm de diámetro (Laboratorios Dentsply GAC International).
- Alambres con memoria de forma de níquel-titanio, rectilíneos de sección cuadrangular, “NeoSentallo®” 0.018”x0.018” F100 (Laboratorios Dentsply GAC International).

- Sutura monofilamento no absorbible de polipropileno “Prolene® 0” (Ethicon Inc, Jonhson & Jonhson).
- Sutura absorbible “Vicryl® 3/0” (Ethicon Inc, Jonhson & Jonhson).
- Sutura no absorbible de seda 3/0 (Laboratorios Aragón, S.L.).

#### **4.1.5 Material para el estudio radiográfico**

- Aparato de Rayos X, marca Hewlett Packard, modelo Cabinet X-Ray system, Faxitron series, del Gabinete Veterinario de la Facultad de Medicina de la Universidad autónoma de Madrid.
- Procesado automático convencional de revelado marca Agfa, modelo Curix-60 del Centro de Investigaciones Biomédicas del CSIC.
- Chasis y placas radiográficas marga Agfa MAMORAY 18x24.

#### **4.1.6 Material para el estudio histológico**

- Microtomo manual marca MICROM modelo HM 310.
- Cuchillas desechables, marca FEATHER, R35.
- Estufa para parafina marca SELECTA.
- Dispensador de parafina marca SELECTA.
- Procesador de tejidos automático marca MYR modelo STP 120.
- Formol neutro tamponado al 10%.
- Parafina marca Casa ÁLVAREZ, Histo-Comp CA-09-5658.
- Reactivos y colorantes para Hematoxilina-Eosina (Quimipur, Merck, Panreac).
- Descalcificante CAL-RITE, marca THERMO-SCIENTIFIC (ácido fórmico CAS#64-18-6, formaldehido CAS#50-00-0, alcohol metílico CAS#67-56-1).
- Xileno  $C_6H_4(CH_3)_2$  marca DÁVILA VILLALOBOS S.L.

- Microscopio óptico NIKON Eclipse 50i con doble cabezal para visualización simultánea por dos personas.
- Cámara acoplada a microscopio marca NIKON D90.

#### **4.1.7 Material para adquisición y procesamiento de iconografía**

- Cámara acoplada a microscopio marca NIKON modelo D90.
- Cámara fotográfica digital réflex OLYMPUS E-410 y cámara digital SONY Cyber-Shot DSC P-100.
- Software Surgimap Spine® (Nemaris Inc.).

## **4.2 MÉTODOS**

### **4.2.1 Estudio anatómico macroscópico de la columna vertebral de la rata S-D**

Se realizó la extracción de la columna vertebral de 2 animales de 2 meses de edad procedentes del Gabinete Veterinario de la Universidad Autónoma de Madrid tras eutanasia de los mismos. Con la ayuda de un bisturí, una tijera de disección y una cucharilla se retiraron la mayor parte de tejidos blandos paravertebrales. Para conseguir la esqueletización completa, ambas muestras se sometieron a ebullición prolongada en agua y posterior inmersión durante 24 horas en agua con sosa cáustica, siendo necesario dos ciclos para conseguir una adecuada eliminación de los tejidos blandos. Una vez que se obtuvo la esqueletización completa, utilizamos la columna

para estudiar macroscópicamente los detalles anatómicos de las vértebras, con el objetivo de buscar puntos de anclaje vertebral.

#### **4.2.2 Diseño del modelo experimental de generación de escoliosis y desarrollo de un método de anclaje en la columna vertebral de la rata. Estudios en la fase preliminar**

El modelo experimental de escoliosis empleado está basado en el trabajo de Sarwark y cols (107). Estos autores consiguen generar un modelo de escoliosis experimental sin lesión directa de la columna mediante la realización de una sutura con seda nº 0 entre el polo inferior de la escápula izquierda y el hueso iliaco izquierdo, a través de una incisión longitudinal dorsal, en ratas de 18-21 días. Sarwark y cols demuestran que la deformidad generada adquiere características estructurales a partir de la sexta semana de sutura. En los ensayos preliminares observamos que al reproducir este modelo experimental obteníamos una tasa muy elevada de fracaso (aproximadamente del 50%) debido a que se producía un fenómeno de “cut-out” por la sutura tanto a nivel escapular como pélvico, perdiéndose por tanto, el efecto deformante de la misma.

En un intento de reducir el porcentaje de fracasos debido al fenómeno de “cut-out” modificamos el modelo, de forma que el anclaje en la escápula se realizó mediante un punto de sutura doble en el ángulo inferior de la misma pasando nuevamente la sutura a través del cuello de la escápula, y el anclaje a nivel pélvico se realizó mediante un punto doble rodeando la articulación sacroiliaca izquierda. Con esta modificación en el anclaje de la sutura se obtuvo una tasa de fracaso inferior al 10%.

Otro punto crítico en la fase preliminar fue la búsqueda de un método de anclaje vertebral sólido, con la intención de poder implantar un alambre flexible a lo



largo de la columna vertebral de la rata. En un primer intento utilizamos brackets ortodónticos metálicos anclados a la columna vertebral mediante composite. En 3 ratas S-D de dos meses de edad, bajo anestesia general mediante inyección intraperitoneal de ketamina, xilacina y atropina y antisepsia de la piel con clorhexidina, realizamos una incisión dorsal longitudinal en línea media para realizar una disección de la columna vertebral desde la región torácica alta hasta el sacro. Con la ayuda de cucharillas y bisturí retiramos todos los tejidos blandos anclados a nivel vertebral. Con la superficie vertebral seca, procedimos a la implantación de brackets metálicos Ovation® (Laboratorios Dentsply GAC International) anclados mediante adhesivo fotopolimerizable Transbond® (Laboratorios 3M Unitek) sobre las láminas izquierdas de las vértebras T3-T4, T11-T12 y a nivel del ala sacra. Este intento resultó fallido en todos los animales, ya que cuando los animales se recuperaban de la anestesia y comenzaban a moverse los brackets se arrancaban.

En un segundo intento de consecución de anclaje vertebral utilizamos 3 agujas de Kirschner de 0,8 mm roscadas ancladas a apófisis mastoides izquierda, pedículo vertebral izquierdo de T11 y ala sacra izquierda de dos ratas S-D de dos meses de edad, tras la disección subperióstica de dichas estructuras. Con este método conseguimos un buen anclaje en mastoides y sacro; en cambio, el anclaje a nivel pedicular de T11 era frágil y produjo lesión medular por invasión del canal vertebral en los dos animales utilizados.

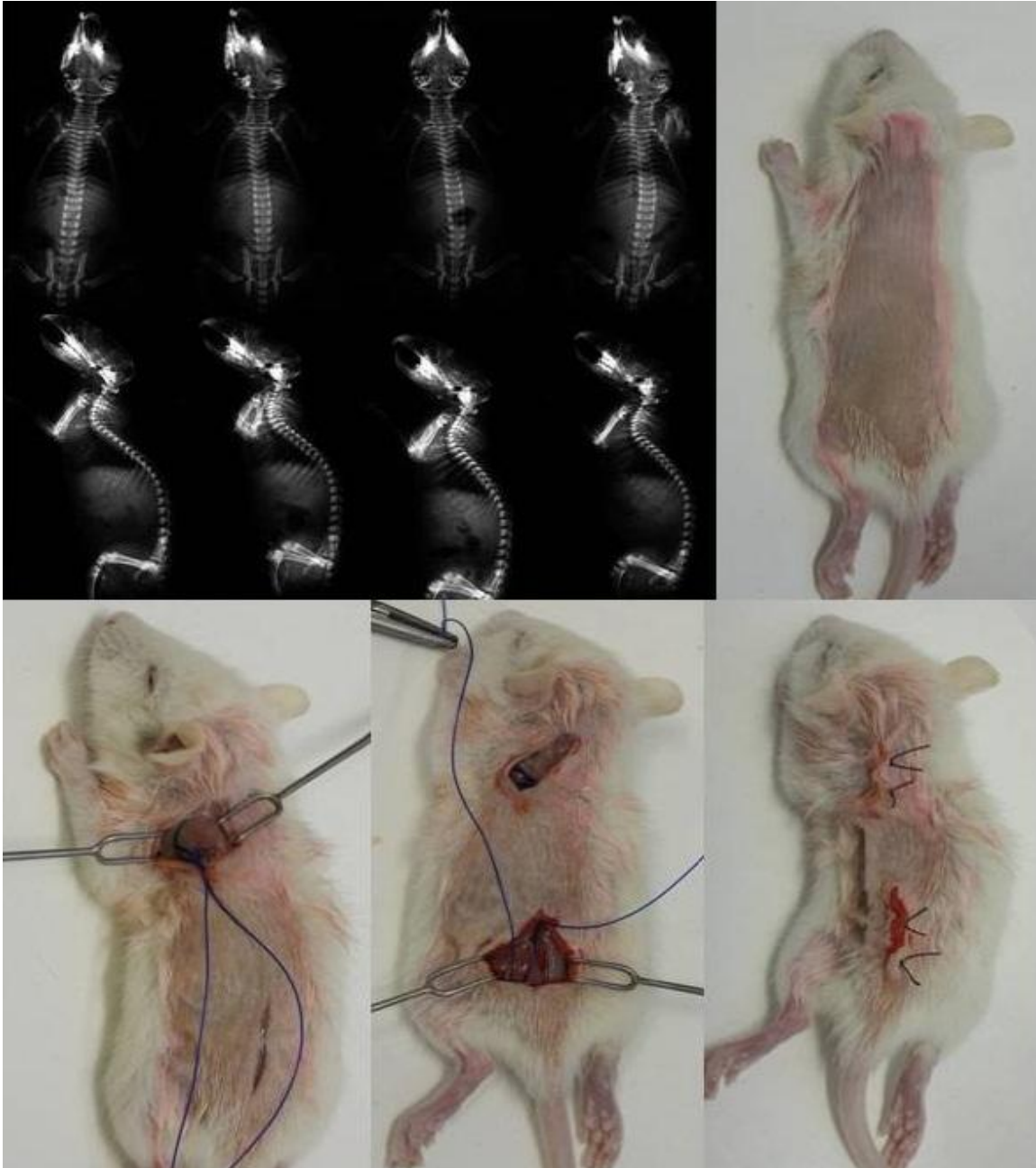
### 4.2.3 Ensayo experimental

#### ***4.2.3.1 Fase 1: Estudio radiográfico comparativo durante la modulación del crecimiento vertebral mediante la utilización de metales con memoria de forma***

##### 4.2.3.1.1 Procedimiento de ensayo

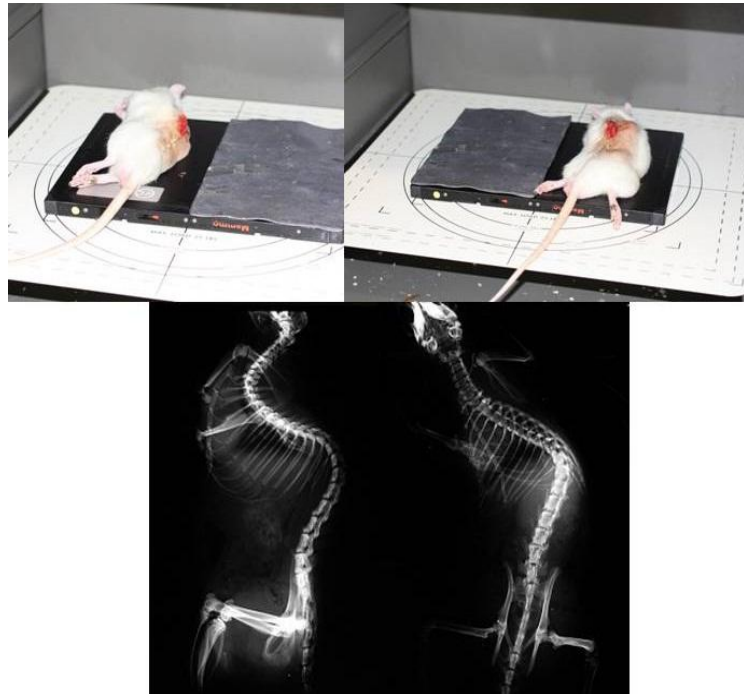
En esta fase se han utilizado 23 ratas S-D machos, de entre 20 y 22 días de edad, suministrados por el Gabinete Veterinario de la Universidad Autónoma de Madrid. El número de ratas se seleccionó en base a los resultados del estudio preliminar siguiendo las recomendaciones del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz. Bajo anestesia general mediante la inyección intraperitoneal de una combinación de ketamina, xilacina y atropina se hicieron radiografías dorsoventrales y laterales de la columna vertebral de las ratas para descartar la existencia de anomalías en la columna vertebral. Utilizando una rasuradora eléctrica eliminamos todo el vello dorsal de los animales y se aplicó una solución de clorhexidina diluida al 4% en la superficie a intervenir. Tras la profilaxis antibiótica mediante la inyección intraperitoneal de amoxicilina-clavulánico y la protección ocular con lubricante oftálmico Oculos®, se indujo la generación de la escoliosis mediante la realización de una sutura entre escápula y pelvis izquierdas. Se realizaron dos incisiones longitudinales de 1 cm en el área interescapular y en la base de la cola. A través de la primera incisión se expuso la escápula y se realizó una sutura con doble lazo en el polo inferior de la escápula utilizando un monofilamento no reabsorbible Prolene® nº 0. Se vuelve a pasar la sutura rodeando el cuello de la escápula y ambos extremos se anudan. Ambos extremos se pasan subcutáneamente con la ayuda de un mosquito hacia la segunda incisión en la base de la cola. El extremo de la sutura con la aguja se pasa a través de la pelvis rodeando la articulación sacroiliaca izquierda en dos ocasiones y se anuda al otro extremo sin aguja, aplicando una mínima tensión (figura 30). Al anudar ambos extremos se induce una escoliosis instantánea

dextroconvexa. La piel se sutura con seda 3/0 con puntos en U y se realizan radiografías dorsoventrales y laterales. Para control del dolor utilizamos meloxicam en inyección intramuscular durante las primeras 48 horas.



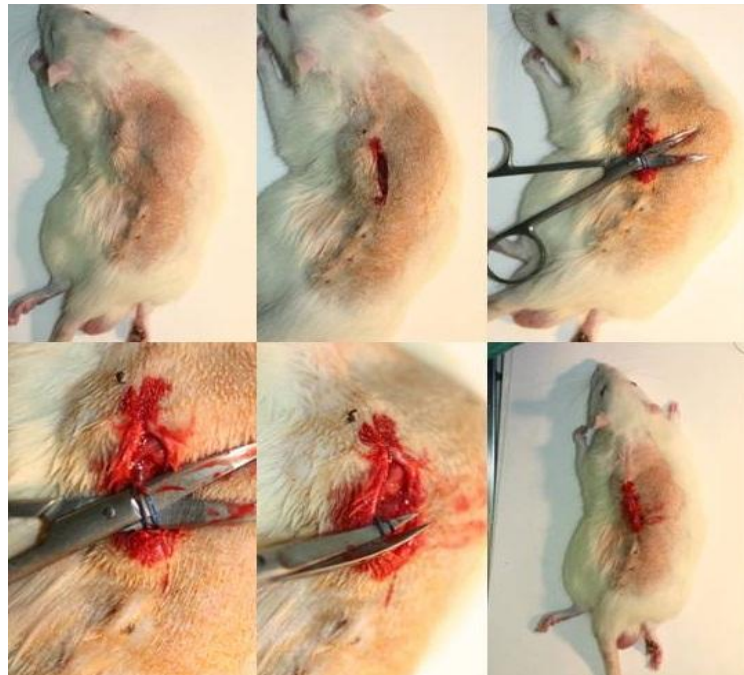
**Fig. 30:** Serie de fotografías explicativas del método experimental para generación de escoliosis. Tras realizar radiografías a todos los animales para descartar la ausencia de anomalías en la columna vertebral se procede a la realización de una sutura con Prolene® entre escápula y hemipelvis izquierdas, a través de dos pequeñas incisiones.

Las ratas se mantienen con la sutura durante 8 semanas. Cada 2 semanas las ratas eran anestesiadas mediante la inyección intraperitoneal de ketamina, xilacina y atropina para realizar radiografías dorsoventrales y laterales de cada animal para estudiar la escoliosis generada (figura 31).



**Fig. 31:** Serie de fotografías explicativas del método para la realización de radiografías seriadas a los animales de experimentación durante la fase de generación de la escoliosis.

Tras este periodo de ocho semanas de generación de la escoliosis las ratas fueron aleatorizadas en dos grupos: Nitinol (n=9) y control (n=9) y se realizó el segundo procedimiento quirúrgico. En todas las ratas se realizó el corte de la sutura bajo anestesia general y profilaxis ocular y antibiótica como se describe anteriormente. En el grupo control se realizó una incisión de 1 cm entre las incisiones realizadas en la primera cirugía, a través de la

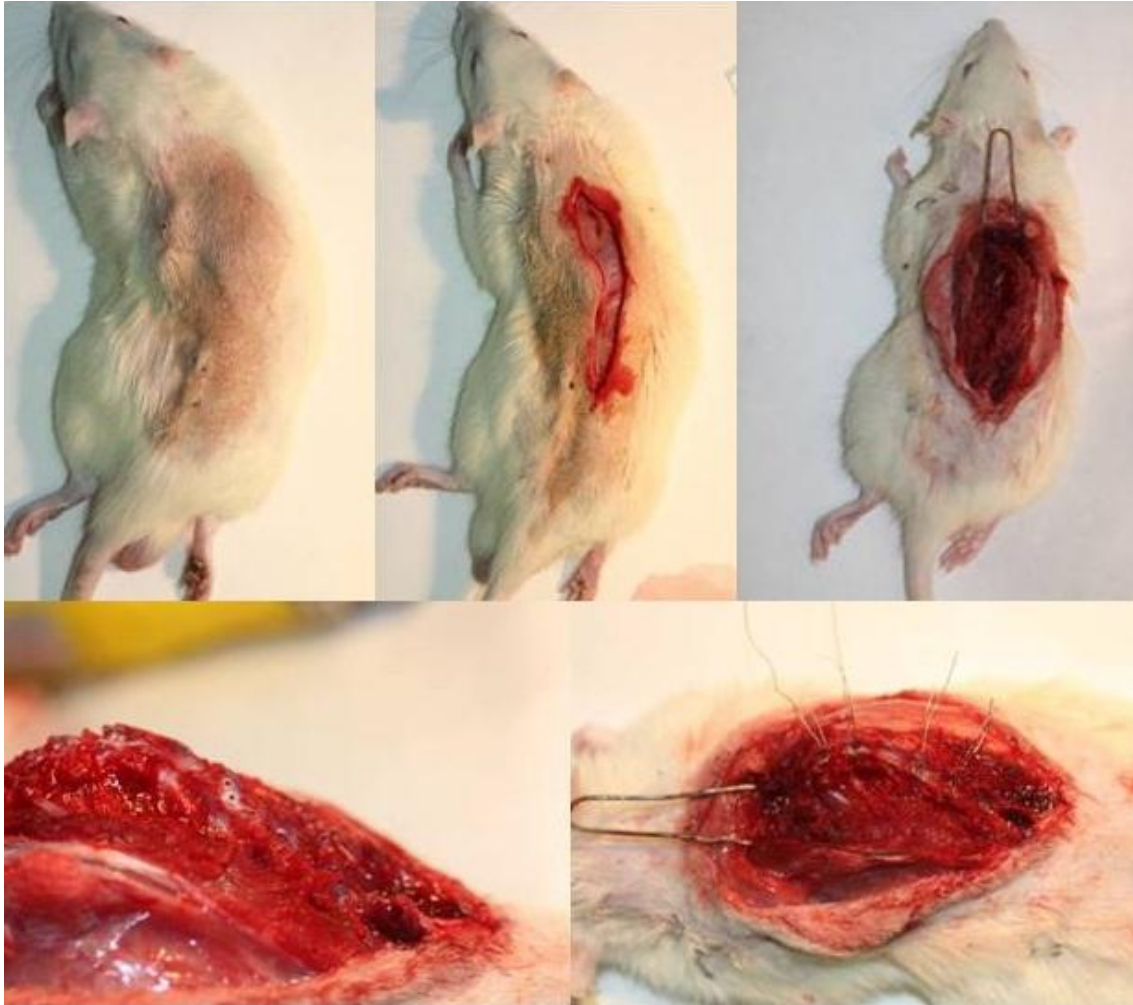


**Fig. 32:** Serie de fotografías explicativas del método para cortar la sutura con la que se había inducido la deformidad en el grupo control tras la aleatorización de los animales.

cual se identificaron los dos cabos de la sutura y se cortaron (figura 32). En el grupo nitinol se realizó una incisión longitudinal en línea media a través de las apófisis espinosas desde T1 a sacro para cortar la sutura y para la implantación de un alambre recto de Nitinol (NeoSentalloy® 0.018"x0.018" F100, GAC International Inc, Japan) a lo largo de la concavidad de la deformidad, desde la vértebra límite superior a la vértebra límite inferior de acuerdo a la radiografía preoperatoria. La fijación del alambre a la columna se realizó mediante 2 agujeros a través de las apófisis espinosas utilizando un microtaladro en las dos últimas vértebras límites inferiores y en dos vértebras a nivel del ápex de la deformidad a través de la cual se pasaba un alambre ortodóntico de acero inoxidable de 0,2 mm de diámetro para fijar el alambre de Nitinol (figura 33).

La realización de agujeros en las apófisis espinosas de las vértebras límites superiores era imposible debido a que estas apófisis son muy finas por lo que se rompían fácilmente durante la perforación. En el límite superior de la deformidad se utilizó el mismo alambre de acero inoxidable para hacer una lazada entre la apófisis transversa y la apófisis espinosa en dos vértebras consecutivas, generando un túnel por el cual se introduce el alambre de Nitinol. Una vez que el alambre con memoria de forma se pasa por todos los anclajes, los alambres de acero se aprietan para asegurar la estabilización del alambre de Nitinol a la columna vertebral. Es muy importante no apretar excesivamente ambos alambres para permitir el deslizamiento del alambre de Nitinol sobre los puntos de anclaje (figura 34). En este momento se coloca una gasa empapada con suero salino fisiológico frío sobre el alambre de Nitinol para evitar el cambio de fase martensita a austenita y se realizan radiografías dorsoventral y lateral. Tras ello se sutura la herida con seda 3/0 y se administra buprenorfina subcutánea diariamente durante los primeros 3 días para control del dolor. Para la recuperación de la volemia se administran 2 ml de suero glucosalino subcutáneo a 35°C en dosis única postoperatoria y se realiza profilaxis antibiótica intramuscular diaria durante 3 días para evitar la infección urinaria y/o de la herida. Durante la duración de este

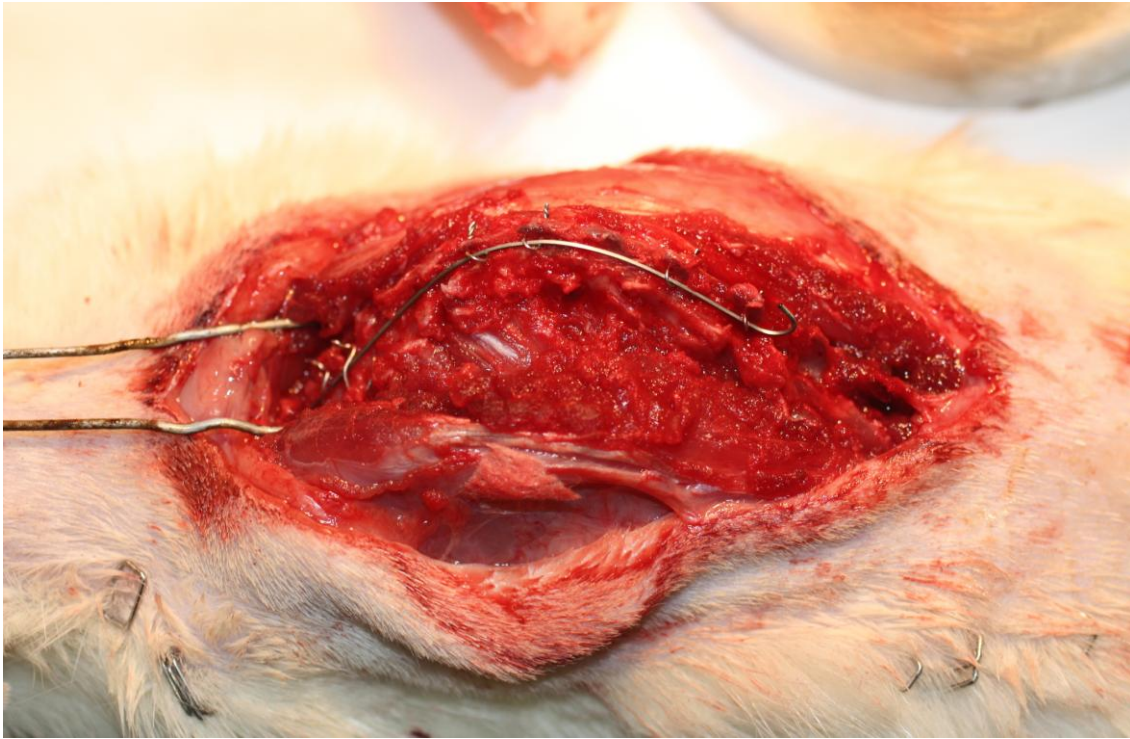
estudio los animales fueron observados diariamente por el veterinario y/o personal auxiliar para vigilar la existencia de signos de sufrimiento del animal.



**Fig. 33:** Serie de fotografías explicativas del método experimental para la implantación del alambre de Nitinol en la columna vertebral de la rata. Tras anestesiarse a los animales se realiza una incisión longitudinal dorsal en línea media para cortar la sutura con la que se generó la deformidad y para exponer la columna vertebral. Basándose en la radiografía preoperatoria se eligen las vértebras límites y el ápex de la deformidad. Mediante la realización de dos perforaciones con la ayuda de un microtaladro se pasan alambres a través de las apófisis espinosas.

En ambos grupos del estudio se realizó un estudio radiográfico de la columna vertebral con proyecciones dorsoventral y lateral, bajo anestesia general intraperitoneal, en el postoperatorio inmediato, a las 24 horas, a las 72 horas, a los 7 días y a los 14 días.





**Fig. 34:** Fotografía de una rata con el alambre de Nitinol anclado a la columna vertebral. Tras pasar el alambre con memoria de forma por todos los anclajes, los alambres de acero se aprietan para estabilizar el alambre de Nitinol a la columna vertebral. Es muy importante no apretar excesivamente ambos alambres para permitir el deslizamiento del alambre de Nitinol sobre los puntos de anclaje.

#### 4.2.3.1.2 Método radiográfico

Las condiciones de realización de las radiografías fueron uniformes, cambiándose la intensidad y el tiempo de exposición según la edad y peso del animal. Todas las piezas estaban a una distancia fija (distancia foco-placa) de 25 cm y con una intensidad de 1,5 mA/seg. Una vez que los animales estaban anestesiados, estos eran colocados individualmente sobre el chasis radiográfico inmovilizando las patas traseras con cinta adhesiva TesaFilm® para conseguir que la pelvis estuviese completamente horizontal y evitar el sesgo de la rotación pélvica en la cuantificación de la escoliosis/cifosis.

El protocolo que empleamos fue el siguiente:

- Encendido del aparato de rayos durante al menos 20 minutos.
- Realización de un disparo en blanco con 20 mkv de voltaje y 20 segundos de tiempo.
- Realización de las radiografías pertinentes en proyecciones dorsoventral y lateral izquierda de la columna vertebral incluyendo base de cráneo y 1/3 proximal de fémures.

Las modificaciones en voltaje y tiempo que se realizaron según los animales fueron:

- Animales a partir de 3 semanas de edad: 15 segundos de tiempo de exposición y 15 mkv de voltaje.
- Animales de más de 8 semanas de edad: 20 segundos de tiempo de exposición y 20 mkv de voltaje.

### ***Parámetros radiográficos estudiados:***

Las medidas lineales se han tomado directamente sobre la placa radiográfica colocada en un negatoscopio, dado que la escala radiográfica es de 100:100, utilizando un lápiz 6B y regla milimetrada con escuadra y transportador de ángulos. Los valores angulares se realizaron mediante el software Surgimap Spine® (Nemaris Inc.).

#### ***1. Radiografía dorsoventral de columna completa.***

*Parámetros angulares (figura 35).*



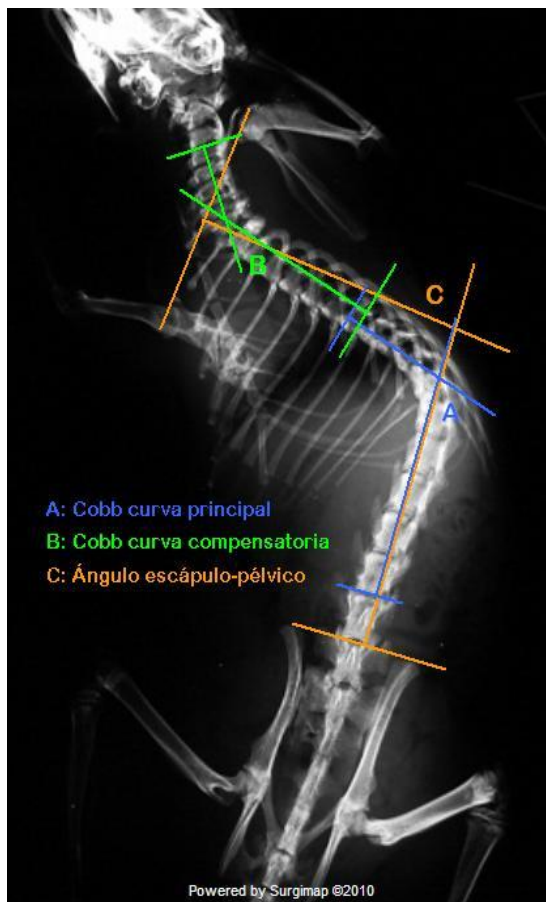


Fig. 35: Representación de los parámetros angulares medidos en la radiografía dorsoventral.

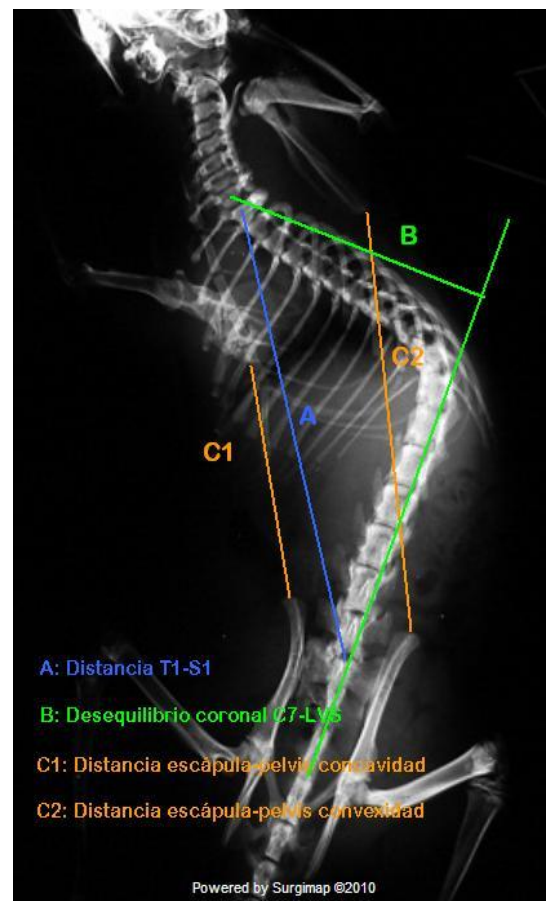


Fig. 36: Representación de los parámetros lineales medidos en la radiografía dorsoventral.

- *Valor angular de la curva principal, mediante el método de Cobb.* Primero elegimos las vértebras límites superior e inferior de la deformidad, es decir, aquellas que estén más inclinadas con respecto a la horizontal. Trazamos una línea tangente al platillo vertebral superior de la vértebra límite superior y otra línea tangente al platillo vertebral inferior de la vértebra límite inferior. El ángulo superior formado por la intersección de las perpendiculares a las líneas previamente trazadas será el valor angular de la deformidad.
- *Valor angular de la curva compensatoria torácica proximal, mediante el método de Cobb.* Se realiza de forma similar al valor angular de la curva principal pero sobre la curva torácica proximal compensatoria.
- *Ángulo escápulo-pélvico.* Trazamos una línea que pasa por el borde superior de ambas escápulas justo por las apófisis coracoides de las mismas, y una

segunda línea que pasa por el extremo más superior de ambas crestas iliacas. El ángulo superior formado por la intersección de las perpendiculares a las líneas previamente trazadas es el ángulo escapulo-pélvico.

*Parámetros lineales (figura 36).*

- *Distancia T1-S1.* Es la longitud de la línea trazada entre el centro del borde superior de S1 hasta el borde superior de T1. Dado que no es fácil identificar el borde superior de T1 en las radiografías, elegimos como referencia la apófisis espinosa de T1, que en la rata es grande y fácilmente identificable en la radiografía.
- *Desequilibrio coronal o relación de la Línea Vertical Sacra (LVS) con la vertebra C7.* Trazamos una línea vertical ascendente que pasa por el centro del sacro (LVS) y que lo bisecciona, con el sacro en posición vertical. Trazamos otra línea perpendicular a la primera que pase por el centro de C7. La relación LVS-C7 es la longitud de esta segunda línea desde la LVS hasta el centro de C7.
- *Distancia escápula-pelvis en los lados convexo y cóncavo, y relación entre ellas.* Es la distancia entre el ángulo inferior de la escápula y el borde superior de la cresta iliaca del mismo lado. Esta medida se ha tomado en ambos lados, cóncavo y convexo, y se analiza la relación entre ambas.

2. Radiografía lateral de columna completa.

*Parámetros angulares (figura 37).*

- *Valor angular de la cifosis toracolumbar.* Indica la magnitud de la cifosis toracolumbar en la radiografía lateral medida mediante el método de Cobb.

Para ello se seleccionan las vértebras límites superior e inferior (las más inclinadas con respecto a la horizontal), trazamos una tangente al platillo superior de la vértebra límite superior y otra tangente al platillo inferior de la vértebra límite inferior. El ángulo superior formado por la intersección de las perpendiculares a las líneas previamente trazadas será el valor angular de la cifosis toracolumbar.

- *Valor angular de la lordosis cervicotorácica.* Se realiza de forma similar al valor angular de la cifosis pero sobre la curva cervicotorácica.

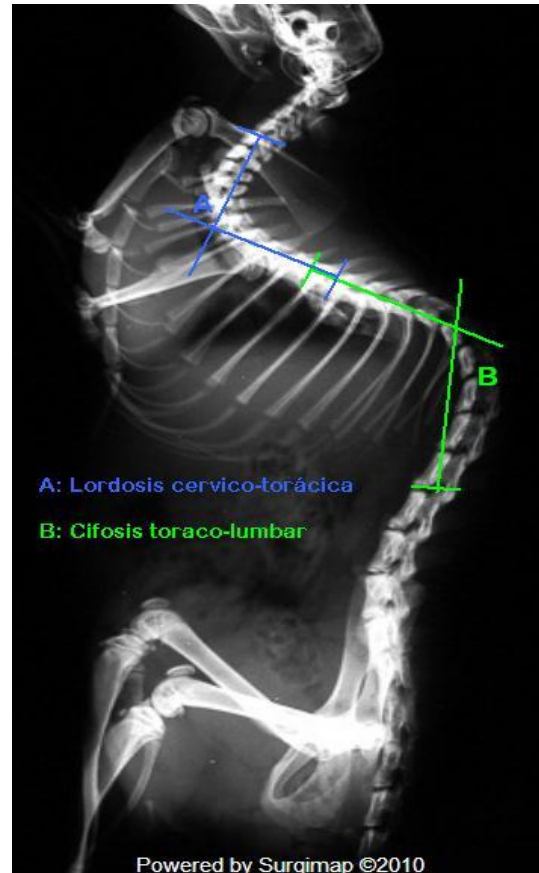


Fig. 37: Representación de los parámetros angulares medidos en la radiografía lateral.

#### 4.2.3.1.3 Método de eutanasia

Una vez cumplidos los tiempos de estudio, se procede a la eutanasia-sacrificio de los animales mediante inhalación de monóxido de carbono en cámara hermética de metacrilato, siguiendo la normativa vigente.

#### 4.2.3.1.4 Criterios de inclusión y de exclusión

Durante el estudio, se analizan los cambios radiográficos secuenciales que se producen en la columna vertebral de los animales. Son excluidos del estudio aquellos animales que mueren antes de la finalización de los tiempos

de estudio y aquellos en los que fracasa el método de generación/corrección de escoliosis por el fenómeno “cut-out” producido por la sutura a nivel escapular o pélvico, o por migración y pérdida de fijación del alambre de Nitinol; aunque serán analizados y discutidos en los resultados del estudio.

#### ***4.2.3.2 Fase 2: Estudio histológico comparativo de los cambios estructurales que se producen en el ápex de la deformidad tras la generación de la escoliosis y tras la corrección de la misma***

##### **4.2.3.2.1 Procedimiento de ensayo**

En esta segunda fase se han utilizado 15 ratas S-D machos suministrados por la empresa Charles River Laboratories France, de entre 20 y 22 días de edad. El número de ratas se seleccionó en base a los resultados de la primera fase del estudio siguiendo las recomendaciones del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz. En los 15 animales se reprodujo el mismo modelo experimental de escoliosis descrito en el punto 4.2.3.1.1, mediante la realización de una sutura con monofilamento no reabsorbible entre escápula y pelvis izquierdas. Previamente a la inducción de la escoliosis realizamos radiografías dorsoventrales y laterales para confirmar la ausencia de anomalías en la columna vertebral de los animales. Dos ratas murieron en el postoperatorio inmediato, sin poder identificarse la causa de la misma a pesar de haber sido inspeccionadas por la veterinaria del centro. Las ratas se mantienen con la sutura durante 8 semanas, al finalizar este periodo se realizaron nuevamente radiografías en dos proyecciones bajo anestesia general. De las trece ratas que se mantuvieron durante esta fase, en sólo una no se consiguió generar la deformidad.

Tras este periodo de 8 semanas de generación de la escoliosis, las ratas fueron aleatorizadas en dos grupos: Nitinol (n=6) y control (n=6) y se realizó el segundo procedimiento quirúrgico. A todas las ratas se les cortó la sutura bajo anestesia general y profilaxis ocular y antibiótica como se describe anteriormente, y en el grupo nitinol se implantó el alambre con memoria de forma anclado a la columna vertebral siguiendo la misma técnica que durante la fase 1 (fase de estudio radiográfico). Ninguna rata murió durante la cirugía o el postoperatorio, y en ningún caso se produjo migración del alambre de Nitinol. Durante la duración de este estudio, los animales fueron observados diariamente por el veterinario y/o personal auxiliar para vigilar la existencia de signos de sufrimiento animal.

A las dos semanas de la segunda cirugía se realizan nuevas radiografías dorsoventrales y laterales de todos los animales, tras la cual se procede a la eutanasia-sacrificio de los mismos. El método de eutanasia y los criterios de inclusión y exclusión son los mismos que en los puntos 4.2.3.1.3 y 4.2.3.1.4.

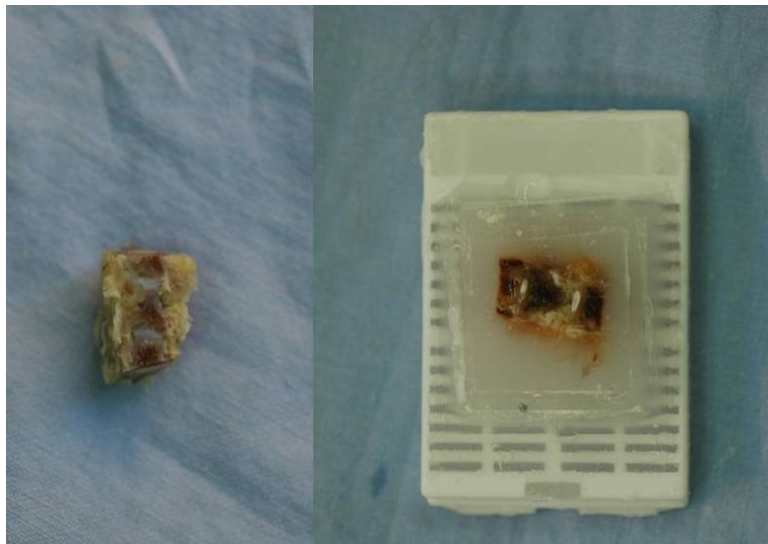
Una vez que las ratas han sido sacrificadas, se procede a la extracción en fresco de la columna vertebral. A través de un abordaje longitudinal dorsal en línea media se diseca la columna toracolumbar, intentando retirar la mayor cantidad posible de tejidos blandos con la ayuda de una cucharilla y un bisturí del nº 15. Con una tijera fuerte se corta la columna a nivel de T7 y L4; el fragmento de columna obtenido se introduce en formol neutro tamponado al 4%



Fig. 38: Columnas extraídas de las ratas tras la generación de la deformidad (grupo control, fila superior) y tras la corrección de la misma con el alambre de Nitinol (grupo Niti, fila inferior), previo a la selección de la vértebra apical para el estudio histológico.

durante 48 horas para su fijación. Durante este periodo de inmersión en formol los tejidos blandos se reblandecen y resulta mucho más fácil retirar todas las partes blandas, por lo que tras las 48 horas se retiran nuevamente los tejidos blandos paravertebrales (figura 38) que no pudieron retirarse durante la extracción de la pieza.

Con la ayuda de las radiografías realizadas y mediante la inspección de cada pieza se identifica la vértebra apical de la deformidad y se realizan un corte transversal de la columna con bisturí del nº 20 a nivel del centro de los cuerpos vertebrales adyacentes cefálico y caudal a la vértebra ápex. Así obtenemos el fragmento de interés para el estudio histológico que incluye: vértebra ápex, discos intervertebrales adyacentes cefálico y caudal, y mitad de los cuerpos vertebrales adyacentes a ambos lados (figura 39). Estos 12 fragmentos de columna (6 del grupo control y 6 del grupo Nitinol) se introducen en formol neutro tamponado al 10% y se transporta al centro anatomopatológico para su estudio.



**Fig. 39:** Izquierda, fotografía del fragmento vertebral de interés para el estudio histológico tras ser fijado en formol y decalcificado con Cal-Rite®. Incluye vértebra ápex, discos intervertebrales y mitad de cuerpos vertebrales adyacentes. Derecha, fragmento de interés tras la inclusión en parafina.

#### 4.2.3.2.2 Método histológico.

El estudio histológico se ha realizado en el Centro Anatomopatológico S.L. (Calle Camino de Vinateros 11, 28030, Madrid) por el Dr. Jose Montáns Araujo. Las

piezas a estudio, tras haber sido fijadas en formol neutro tamponado al 10% durante 48 horas, permanecen inmersas en descalcificante Cal-Rite® (ácido fórmico, formaldehído, alcohol metílico), durante 72 horas a temperatura ambiente. En este momento, las piezas son talladas con la ayuda de una hoja de bisturí nº 20 realizando un corte en el plano coronal a nivel del centro del cuerpo vertebral apical. Las piezas obtenidas se incluyen en casetes y son lavadas con agua corriente durante 2 minutos para eliminar los reactivos previos.

El proceso de inclusión en parafina se realiza de forma mecanizada mediante un procesador de tejidos automático, siguiendo el siguiente programa:

1. Formol al 10% durante 2 minutos.
2. Alcohol de 50º durante 50 minutos, con rotación constante.
3. Alcohol de 70º durante 60 minutos, con rotación constante.
4. Alcohol de 96º durante 60 minutos, con rotación constante.
5. Alcohol de 96º durante 60 minutos, con rotación constante.
6. Alcohol absoluto (99º) durante 60 minutos, con rotación constante.
7. Alcohol absoluto durante 60 minutos, con rotación constante.
8. Xileno, durante 90 minutos, con rotación constante.
9. Xileno, durante 90 minutos, con rotación constante.

Todos estos pasos (1 a 9) se realizan a temperatura ambiente.

10. Parafina a 60º C durante 90 minutos, con rotación constante.
11. Parafina a 60º C durante 90 minutos, con rotación constante.

Desde la parafina del procesador automático los bloques son vertidos a otro recipiente con parafina a 60ºC (parafina líquida), donde los casetes se abren y su contenido se introduce en una pequeña cazoleta o paramol metálico, siguiendo las indicaciones de orientación del tejido para los fines previstos. A continuación el paramol se dispone sobre una placa de hielo a -15ºC par su solidificación inmediata. En este momento el bloque solidificado se introduce en un congelador a -20ºC durante

un periodo mínimo de 60 minutos, pasados los cuales es llevado en frío al micrótopo para ser cortado.

El bloque se introduce en la pinza del micrótopo, que permite su orientación en los tres ejes del espacio para ser cortados en cortes estandarizados de 5 micras de grosor. Las tiras de tejido seccionado a 5 micras son colocadas en un baño de agua caliente a 37°C con gelatina, que permite su estiramiento y colocación sobre la preparación histológica. A continuación los cristales se introducen en una estufa de inducción a 60°C durante 25 minutos para ser desparafinados y seguidamente comenzar los pases de tinción.

Las fibras del cartílago fibroso se unen a la superficie vertebral en la placa terminal cartilaginosa, y en los extremos en el hueso cortical compacto de los márgenes del cuerpo vertebral. Las presiones inducidas durante la fase de generación de la escoliosis mediante la realización de una sutura asimétrica entre escápula y pelvis provocan deformidad tanto en los discos intervertebrales como en los cuerpos vertebrales, lo que provoca dificultad añadida para la toma de mediciones de forma uniforme y estandarizada. Precisamente por esas deformaciones ha sido necesario realizar medidas en tres cortes/preparaciones histológicas diferentes para obtener una media aritmética. De cada pieza se realizaron una media de 360 secciones. Se pusieron entre 3 y 7 secciones por cristal, ordenando y rotulando los cristales con números ordinales correlativos a medida que se iban realizando.

Para ser teñidos y evaluados se seleccionaron el primer corte en que se veían completamente el cuerpo vertebral y los discos adyacentes, y a partir de este primer corte completo, los cortes 160 y 320, de modo que se evaluó una zona de 1,6 mm en una vértebra que tiene un diámetro aproximado de 4 mm.

Las medidas de la altura y de la angulación de los cuerpos vertebrales se realizaron en los tres cristales seleccionados de cada caso en los extremos laterales de las secciones. Dado que estos extremos tenían en muchas ocasiones deformaciones



por las fuerzas aplicadas durante el estudio, se seleccionó en cada caso el punto de mayor longitud en cada extremo lateral del corte, incluyéndose el grosor del cartílago de la placa terminal inmediatamente adyacente al hueso cortical de tipo compacto de cada una de las dos superficies. Las mediciones lineales se realizaron utilizando la escala micrométrica del microscopio óptico. Los valores angulares se realizaron mediante el software Surgimap Spine® (Nemaris Inc.)

Para las medidas de altura y de angulación de los discos intervertebrales se utilizaron las mismas secciones que se emplearon para medir los cuerpos vertebrales del ápex, y se realizaron en los extremos laterales de los discos. Las deformaciones de dichos discos así como de los cuerpos donde se insertan, junto con las protrusiones focales de los discos que se han identificado en algunos casos, producen una dificultad para estandarizar los puntos exactos de referencia sobre los que tomar las medidas. Para uniformar en la mayor medida posible dicha medición se ha tomado como referencia la distancia identificada desde la unión de la última fibra del fibrocartílago de cada anillo fibroso con el cartílago de la placa terminal en cada una de las dos vértebras adyacentes, y en caso de no existir cartílago de la placa terminal con la zona del hueso cortical. En los casos en los que el disco ha protruido se ha seleccionado una línea imaginaria que une la zona de inserción más distal de las fibras del anillo a cada cartílago terminal. Las mediciones lineales se realizaron utilizando la escala micrométrica del microscopio óptico. Los valores angulares se realizaron mediante el software Surgimap Spine® (Nemaris Inc.)

### ***Protocolo de tinción Hematoxilina-Eosina***

#### *Hematoxilina de Cole:*

1. Hematoxilina 3 gr.
2. Disolver la hematoxilina en 25 ml de alcohol absoluto (99°).

3. Añadir 500 ml de agua.
4. Añadir 100 ml de solución al 1% de yodo en alcohol absoluto.
5. Calentar 1500 ml de agua y añadir poco a poco, agitando el alumbre (sulfato alumínico amónico) hasta saturación.
6. Añadir el alumbre a la hematoxilina.

*Eosina-Floxina:*

1. Eosina Yellow (soluble en agua) 3,75 gr.
2. Disolver la eosina en 250 ml de agua.
3. Floxina B 0,5 gr.
4. Disolver la floxina en 25 ml de agua.
5. Alcohol de 95º
6. Ácido acético glacial.

*Alcohol-Clorhídrico:*

1. Alcohol de 70º 1 litro.
2. Ácido clorhídrico 10 ml.

*Agua amoniacal:*

1. Agua 1 litro.
2. Amoniaco 30% 1 ml.

*Técnica de Hematoxilina de Cole-Eosina:*

1. Introducir los cristales de la preparación histológica en estufa de inducción a 60ºC durante 25 minutos.
2. Desparafinar en xilol durante 25 minutos.
3. Pasar por cuatro cubetas de alcohol absoluto (deshidratar) y lavado en agua.
4. Hematoxilina durante 15 minutos.

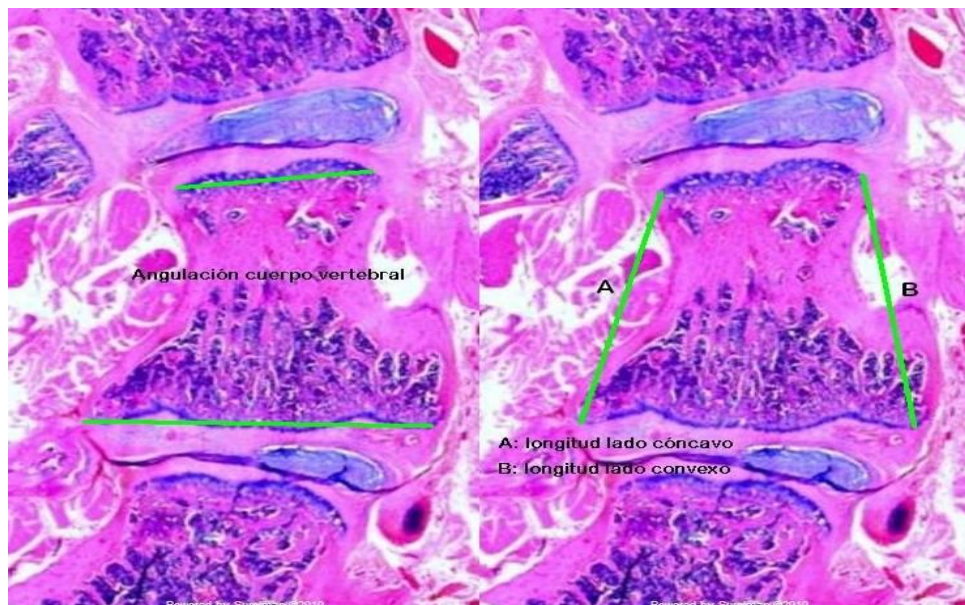
5. Lavado en agua.
6. Lavado en alcohol-clorhídrico (6-7 baños).
7. Lavado en agua.
8. Lavado en agua amoniacal (3-4 baños).
9. Lavado en agua.
10. Eosina durante 3 minutos.
11. Pasar por cuatro cubetas de alcohol absoluto (deshidratar).
12. Xilol y montar (colocación de cubreporta).

***Parámetros histológicos estudiados:***

1. *Acuñamiento del cuerpo vertebral apical en el plano coronal* (figura 40).

*Parámetros lineales.*

- *Longitud del cuerpo vertebral en los lados convexo y cóncavo, como puntos de*



**Fig. 40:** Fotografía de un corte histológico del cuerpo vertebral. A la izquierda se representa la angulación del cuerpo vertebral (nótese la angulación existente entre los platillos vertebrales superior e inferior. A la derecha se representan las longitudes de los lados cóncavo (A) y convexo (B) del cuerpo vertebral.

referencia se seleccionaron los puntos de mayor longitud en cada extremo lateral del corte, incluyéndose el grosor del cartílago de la placa terminal inmediatamente adyacente al hueso cortical de tipo compacto de cada una de las superficies. A partir de las medidas obtenidas en ambos lados se establece un ratio resultante de la división de la longitud del lado convexo entre la longitud del lado cóncavo, y un diferencial resultante de la resta de la longitud del lado cóncavo a la longitud del lado convexo.

*Parámetros angulares.*

- *Angulación del cuerpo vertebral*, se utilizaron los mismos puntos de referencia que para la determinación de la longitud del cuerpo vertebral.

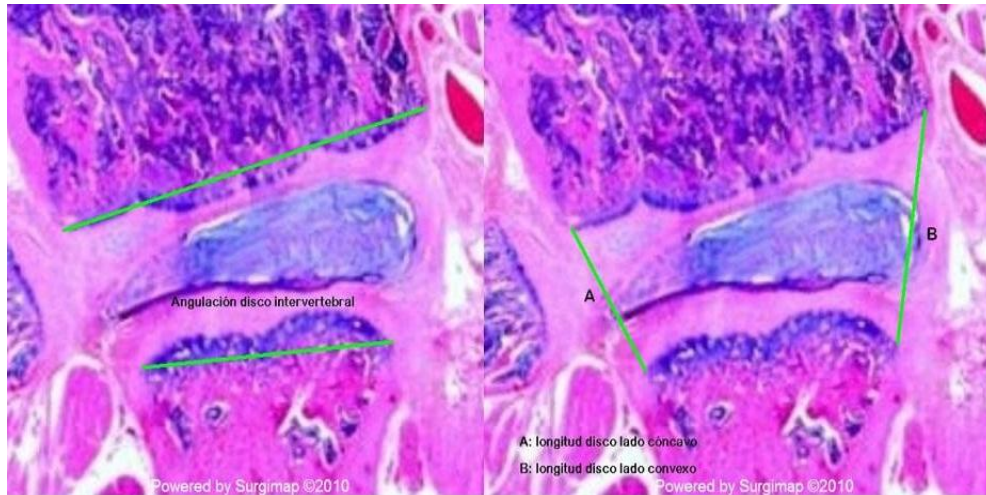
2. *Acuñamiento de los discos intervertebrales cefálico y caudal adyacentes a la vértebra ápex* (figura 41).

*Parámetros lineales.*

- *Longitud de los discos intervertebrales en los lados convexo y cóncavo de la deformidad*, se han tomado como referencia la distancia identificada desde la unión de la última fibra del fibrocartílago de cada anillo fibroso con el cartílago de la placa terminal en cada una de las dos vértebras adyacentes, y en caso de no diferenciarse el cartílago de la placa terminal, con la zona de hueso cortical. En los casos en que existía protrusión del disco, se ha seleccionado una línea imaginaria que une la zona de inserción más distal de las fibras del anillo a cada cartílago terminal. A partir de las medidas obtenidas en ambos lados se establece un ratio resultante de la división de la longitud del lado convexo entre la longitud del lado cóncavo, y un diferencial resultante de la resta de la longitud del lado cóncavo a la longitud del lado convexo.

*Parámetros angulares.*

- *Angulación de los discos intervertebrales adyacentes a la vértebra ápex, se utilizaron los mismos puntos de referencia que para la determinación de la longitud de los discos intervertebrales.*



**Fig. 41:** Fotografía de un corte la histológico del disco intervertebral. A la izquierda se representa la angulación del disco intervertebral (nótese angulación existente entre los platillos vertebrales superior e inferior). A la derecha se representan las longitudes de los lados cóncavo (A) y convexo (B) del disco intervertebral.

#### 4.2.3.2.3 Método de eutanasia

Una vez cumplidos los tiempos de estudio, se procede a la eutanasia-sacrificio de los animales mediante inhalación de monóxido de carbono en cámara hermética de metacrilato, siguiendo la normativa vigente.

#### 4.2.3.2.4 Criterios de inclusión y de exclusión

Durante el estudio, se analizan los cambios radiográficos que se producen en la columna vertebral de los animales al final de la fase de generación de la escoliosis experimental y a las dos semanas de la colocación del alambre con memoria de forma

en el grupo Nitinol. Al acabar la fase de generación de la deformidad los animales son aleatorizados en dos grupos, control y Nitinol. En el grupo control se procede al sacrificio del animal y a la extracción de la columna vertebral. En el grupo Nitinol se realiza la cirugía correctora mediante la implantación del alambre con memoria de forma, que se mantiene durante dos semanas.

Son excluidos del estudio aquellos animales que mueren antes de la finalización de los tiempos de estudio y aquellos en los que fracasa el método de generación/corrección de escoliosis por el fenómeno “cut-out” producido por la sutura a nivel escapular o pélvico, o por migración y pérdida de fijación del alambre de Nitinol; aunque serán analizados y discutidos en los resultados del estudio.

#### 4.2.3.2.5 Método histométrico e iconográfico

Se ha empleado el ocular micrométrico para realizar las mediciones lineales en las preparaciones histológicas. Para una mejor identificación de los límites de discos intervertebrales y cuerpo vertebral estas mediciones han sido realizadas por el anatomopatólogo Dr. José Montáns Araujo, en colaboración con el investigador principal.

Se han capturado fotografías de las preparaciones histológicas mediante cámara Nikon D90 acoplada al microscopio óptico NIKON Eclipse 50i. La medición de los valores angulares a nivel de discos y cuerpo vertebral se ha realizado mediante el software Surgimap Spine® a partir de las fotografías previamente tomadas.

Todas las mediciones, tanto de valores angulares como lineales, se han realizado en tres cortes histológicos por cada vértebra, realizándose el análisis estadístico sobre la media aritmética de los tres cortes por vértebra.

#### 4.2.3.2.6 Método estadístico

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 11.5. Para todos los test estadísticos se utiliza un nivel de significación de 0,05 y contraste bilateral (de dos colas).

*Estudio descriptivo:* Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar y el rango. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje. Cuando se consideró conveniente, el análisis descriptivo de variables cualitativas se representó de forma gráfica como líneas de tendencia.

*Estudio univariante:* Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizaron principalmente mediante el estudio de la evolución temporal. Las variables con evolución temporal se analizaron mediante el test ANOVA de medidas repetidas (Repeated Measures ANOVA), junto con el test de Greenhouse-Geisser. Cuando el resultado fue significativo, se empleó el test a posteriori de Bonferroni (Bonferroni Post Hoc Test) para explorar todas las posibles diferencias entre momentos dos a dos.

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizaron mediante pruebas no-paramétricas con el test de la U de Mann-Whitney (Mann-Whitney U-Test).





## 5 RESULTADOS

### 5.1 Fase 1: Estudio radiográfico comparativo durante la modulación del crecimiento vertebral mediante la utilización de metales con memoria de forma.

La valoración radiográfica se ha realizado de forma cuantitativa. En el plano coronal (radiografía posteroanterior) se ha analizado el valor angular de la deformidad mediante el ángulo de Cobb de la curva principal toracolumbar, el valor de la curva proximal compensatoria cervical, el desequilibrio coronal mediante la relación entre el centro del cuerpo vertebral de C7 y la línea vertical sacra, el ángulo escapulopélvico, la distancia T1-S1 y la relación entre las distancias de escápula a pelvis entre los lados convexo y cóncavo. En el plano sagital (radiografía lateral) se han analizado el valor angular de la cifosis toracolumbar y de la lordosis proximal compensatoria. Los valores angulares se expresan en grados y los valores lineales en milímetros.

En el postoperatorio inmediato de la cirugía inicial para generación de la deformidad murieron dos ratas debido a hipotermia y excesivo sangrado. Durante el seguimiento en esta fase, todas las ratas excepto tres desarrollaron una curva cifoescoliótica significativa de convexidad derecha en la columna toracolumbar. Los casos fallidos se debieron a un aflojamiento espontáneo de la sutura en dos casos y a un fenómeno de “cut-out” a nivel de la escápula en una rata.

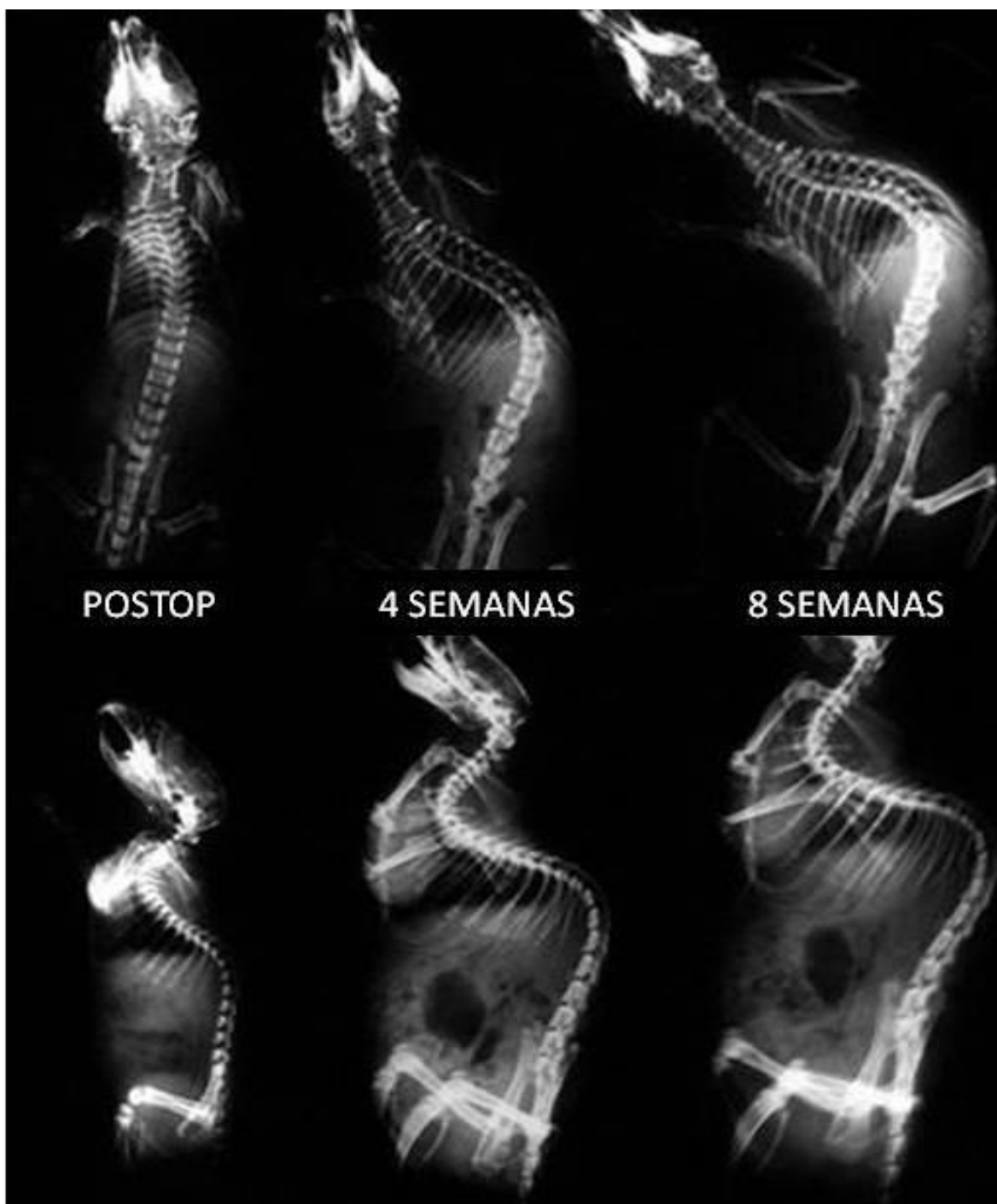


Fig. 42: Radiografías en los planos coronal y sagital de una rata durante el periodo de inducción de la deformidad. Nótese la cifoescoliosis progresiva, en el postoperatorio inmediato, a las 4 y a las 8 semanas tras la realización de la sutura entre escápula y pelvis izquierdas, asociadas al desarrollo de curvas proximales compensatorias.

Además de la deformidad en los planos coronal y sagital otras características radiográficas de la escoliosis idiopática son aparentes, como la rotación vertebral, el acuñaamiento de los cuerpos y discos intervertebrales o la traslación de la vértebra ápex desde la línea media.

### **5.1.1 PLANO CORONAL**

Durante la fase de generación de la cifo escoliosis, como se observa en la figura 42, se induce una deformidad progresiva en las ratas. Esta deformidad consiste en una escoliosis toracolumbar de convexidad derecha, gradual, asociada a una curva cervicotorácica proximal compensatoria y un importante desequilibrio coronal. En el plano sagital se observa la inducción de una cifosis toracolumbar progresiva con hiperlordosis cervicotorácica compensatoria.

#### **5.1.1.1 CURVA PRINCIPAL**

La radiografía preoperatoria demostró una columna recta en cada rata. El valor medio de la curva inicial tras realizar la sutura asimétrica fue de 35,5 grados y progresó hasta 81,5 grados a las 8 semanas. La progresión media fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Los valores angulares de la curva principal durante la fase de generación de la escoliosis, de forma individualizada entre el grupo control y el grupo tratamiento, están representados en la tabla 1. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos momento a momento (p U Mann-Whitney) ni en el análisis de medidas repetidas (p ANOVA medidas repetidas).

FASE 1 Cobb curva principal	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann-Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	0 (0) 0,00-0,00 0-0	0 (0) 0,00-0,00 0-0	1	0,474
Postop inmediato	37,22 (8,614) 30,60-43,84 30-57	33,78 (8,786) 27,02-40,53 22-50	0,342	
2 SEMANAS	47,33 (3,590) 39,05-55,61 30-60	45,22 (7,563) 39,41-51,04 34-60	0,447	
4 SEMANAS	63,44 (8,73) 56,73-70,16 48-77	69,89 (9,373) 62,68-77,09 57-90	0,108	
6 SEMANAS	69,67 (6,727) 64,50-74,84 59-90	75,89 (8,681) 69,22-82,56 59-78	0,1	
8 SEMANAS	79,33 (7,159) 73,83-84,84 70-89	84,00 (11,347) 75,28-92,72 60-95	0,145	

Tabla 1: Valores angulares medios de la curva principal en el plano coronal durante la fase de generación de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.

Durante la segunda fase del estudio, las ratas del grupo NITI demostraron una corrección mayor de la escoliosis que las ratas del grupo control (figura 43). Tras la aleatorización de los animales el valor angular de la escoliosis en ambos grupos era homogéneo y no existían diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,145$ ). En el grupo NITI, la curva inicial media era de 79,33 grados (IC=73,83-84,84) y la escoliosis final tras las dos semanas de periodo de corrección era de 8,78 grados (IC=5,71-11,85). Se observa una corrección progresiva de la deformidad a lo largo del tiempo. En el grupo control, el valor medio de la escoliosis inicial era de 84 grados (IC=75,28-92,72) y al final del periodo de tratamiento fue de 54,33 grados (IC=47,49-61,18). Se observa una reducción inicial del ángulo de Cobb tras cortar la sutura, pero

luego la deformidad permanece estable y permanente a lo largo del tiempo. Las diferencias entre ambos grupos fueron significativas. Los valores angulares momento a momento de forma comparativa entre ambos grupos están representados en la tabla 2.

FASE 2 Cobb curva principal	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann-Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	<b>79,33 (7,159)</b> 73,83-84,84 70-89	<b>84,00 (11,347)</b> 75,28-92,72 60-95	0,145	<0,001
Postop inmediato	<b>51,56 (10,126)</b> 43,77-59,34 34-63	<b>60,22 (10,109)</b> 52,45-67,99 48-77	0,092	
24 horas	<b>32,44 (4,586)</b> 28,92-35,97 27-40	<b>58,67 (10,642)</b> 50,49-66,85 45-75	<0,001	
72 horas	<b>27,89 (6,214)</b> 23,11-32,67 20-37	<b>57,22 (10,918)</b> 48,83-65,61 40-73	<0,001	
1 semana	<b>21,56 (5,833)</b> 17,07-26,04 17-33	<b>55,78 (8,700)</b> 49,09-62,47 40-70	<0,001	
2 semanas	<b>8,78 (3,993)</b> 5,71-11,85 4-16	<b>54,33 (8,902)</b> 47,49-61,18 40-70	<0,001	

Tabla 2: Valores angulares medios de la curva principal en el plano coronal durante la fase de corrección de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.



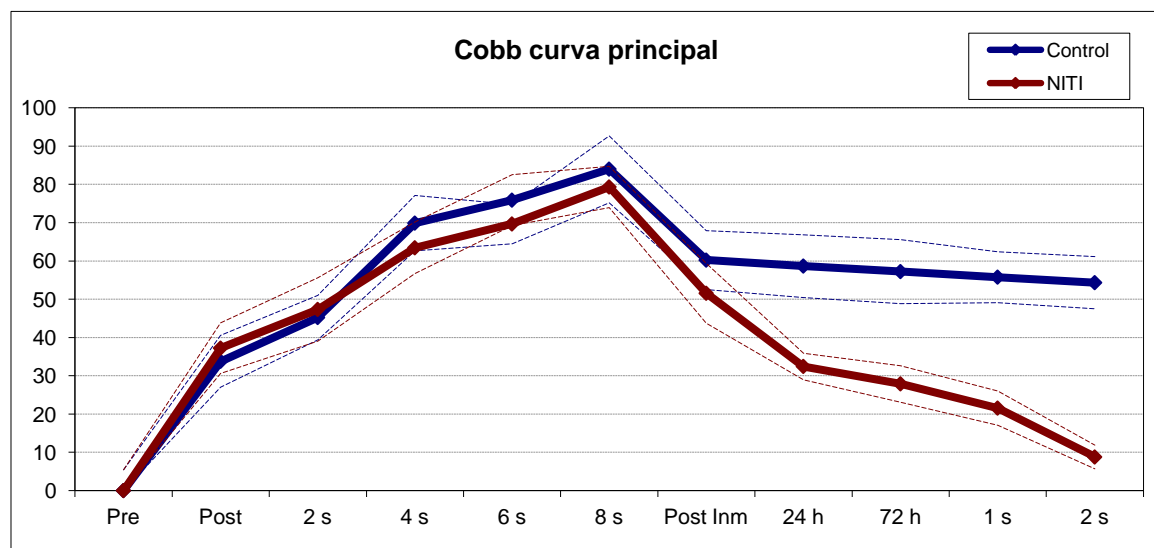
**Fig. 43: Radiografías posteroanterior de dos ratas, una del grupo NITI en la fila superior y otra del grupo control en la fila inferior, durante la fase de corrección de la deformidad. Nótese la corrección gradual y progresiva de la escoliosis en el grupo NITI, mientras que en el grupo control se observa una reducción inicial de la deformidad al cortar la sutura pero que luego permanece estable a lo largo del tiempo.**

La corrección inicial de la escoliosis tras cortar la sutura e implantar el alambre de Nitinol fue diferente entre los grupos NITI y control. En el primer grupo se observó una corrección desde 79,33 grados a 51,56 grados de media (-27,8 grados) tras cortar la sutura e implantar el alambre con memoria de forma; en el grupo control el

ángulo de Cobb corrigió desde 84 grados a 60,22 grados de media (-23,8 grados) tras cortar la sutura.

A lo largo del periodo de tratamiento, las ratas del grupo NITI demostraron una corrección gradual de 42,78 grados adicionales en dos semanas, mientras que en el grupo control sólo se observó una corrección adicional de 6 grados durante el mismo periodo. Las diferencias entre ambos grupos momento a momento y a lo largo del tiempo fueron estadísticamente significativas.

En la figura 44 se representa gráficamente el valor angular de la curva principal en los grupos control y NITI en las dos fases del estudio. Nótese cómo los valores angulares en ambos grupos durante la generación de la deformidad son homogéneos; en cambio, en la fase de corrección se aprecian diferencias claramente significativas entre ambos grupos.



**Figura 44:** Representación gráfica del valor angular de la curva principal en los grupos control y NITI en las dos fases del estudio. Durante la generación de la deformidad los valores no muestran diferencias estadísticamente significativas. Durante la fase de corrección, la reducción del ángulo de Cobb es significativamente mayor en el grupo NITI.

### 5.1.1.2 CURVA PROXIMAL COMPENSATORIA

En la radiografía posteroanterior al inicio del estudio todas las ratas presentaban una columna recta. El valor de la curva inicial tras realizar la sutura fue de 13,44 grados de promedio y progresó hasta 27,8 grados a las 8 semanas. La progresión fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Los valores angulares de la curva compensatoria proximal durante la fase de generación de la escoliosis de forma independiente entre el grupo control y el grupo tratamiento están representados en la tabla 3. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos momento a momento ni en el análisis de medidas repetidas.

FASE 1 Cobb curva proximal	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann-Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	0 (0) 0,00-0,00 0-0	0 (0) 0,00-0,00 0-0	1	0,532
Postop inmediato	10,44 (12,084) 9,05-23,84 0-30	16,44 (9,619) 9,05-23,84 0-30	0,321	
2 SEMANAS	21,11 (11,084) 12,59-29,63 9-40	19,78 (10,768) 11,50-28,05 7-40	0,893	
4 SEMANAS	21,89 (8,298) 15,51-28,27 7-30	24,78 (8,643) 18,13-31,42 15-40	0,685	
6 SEMANAS	22,11 (10,422) 14,10-30,12 10-40	23,67 (8,803) 16,90-30,43 15-40	0,825	
8 SEMANAS	26,33 (9,447) 19,07-33,60 16-43	29,44 (8,847) 22,64-36,25 15-40	0,451	

**Tabla 3: Valores angulares medios de la curva proximal compensatoria en el plano coronal durante la fase de generación de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.**

Durante la fase de corrección de la deformidad, las ratas del grupo NITI demostraron una mayor corrección de la curva compensatoria que las ratas del grupo control. Una vez aleatorizados los animales, el valor de la curva proximal en ambos



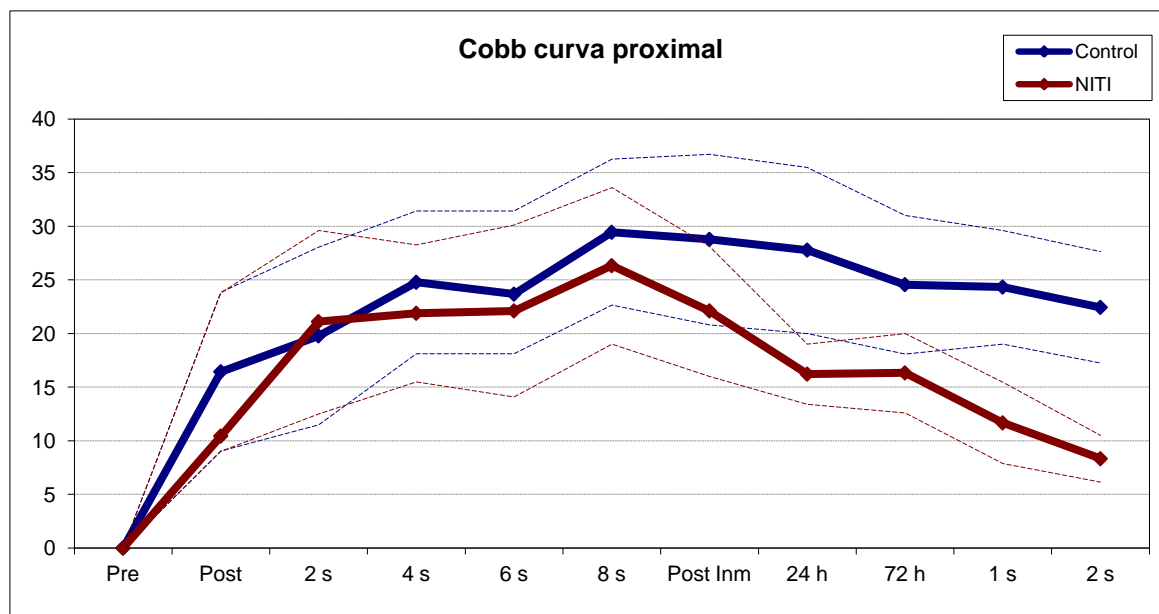
grupos era homogénea y no existían diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,451$ ). En el grupo NITI, la curva inicial media era de 26,33 grados (IC=19,07-33,60) y el valor final tras las dos semanas de corrección era de 8,33 grados (IC=6,16-10,51). Se observa una reducción progresiva del valor angular de la curva compensatoria a lo largo del tiempo. En el grupo control, el valor medio de la curva era de 29,44 grados (IC=22,64-36,25) y al final del periodo de tratamiento era de 22,44 grados (IC=17,26-27,63). Observamos una pequeña reducción de la curva compensatoria en las primeras 72 horas, pero luego permanecía estable durante el seguimiento. Los valores angulares de la curva compensatoria proximal durante la segunda fase están representados en la tabla 4.

FASE 2 Cobb curva proximal	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann- Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	26,33 (9,447) 19,07-33,60 16-43	29,44 (8,847) 22,64-36,25 15-40	0,451	0,005
Postop inmediato	22,11 (7,833) 16,09-28,13 7-32	28,78 (10,353) 20,82-36,74 16-42	0,195	
24 horas	16,22 (3,667) 13,40-19,04 10-21	27,78 (10,146) 19,98-35,58 16-40	0,01	
72 horas	16,33 (4,796) 12,65-20,02 10-35	24,56 (8,398) 18,10-31,01 10-35	0,023	
1 semana	11,67 (4,924) 7,88-15,45 5-20	24,33 (6,856) 19,06-29,60 13-34	0,001	
2 semanas	8,33 (2,828) 6,16-10,51 5-13	22,44 (6,747) 17,26-27,63 12-32	<0,001	

**Tabla 4: Valores angulares medios de la curva proximal compensatoria en el plano coronal durante la fase de corrección de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.**

La corrección inicial de la curva proximal tras cortar la sutura e implantar el alambre con memoria de forma fue diferente entre los grupos control y NITI. En el primer grupo se observó una corrección desde 26,33 grados hasta 22,11 grados de

media (-4,22 grados), y en el grupo control esta reducción fue de sólo 0,66 grados (desde 29,44 grados hasta 28,78 grados). A lo largo del periodo de seguimiento, las ratas del grupo NITI demostraron una corrección adicional de la curva proximal de 18 grados de media, mientras que en el grupo control ésta fue de sólo 7 grados. Las diferencias entre ambos grupos momento a momento y a lo largo del tiempo fueron estadísticamente significativas (figura 45).



**Figura 45:** Representación gráfica del valor angular de la curva compensatoria proximal en los grupos control y NITI en las dos fases del estudio. Durante la generación de la deformidad los valores no muestran diferencias estadísticamente significativas. Durante la fase de corrección la reducción del ángulo de Cobb es significativamente mayor en el grupo NITI.

### 5.1.1.3 DISTANCIA T1-S1

El valor medio de la distancia T1-S1 en la radiografía inicial previa a la primera cirugía fue de 43,05 mm y progresó hasta 70,61 mm a las 8 semanas. La progresión de la distancia T1-S1 fue estadísticamente significativa. La distancia T1-S1 de forma individualizada en el grupo control y el grupo NITI, durante la fase de generación de la escoliosis, están representados en la tabla 5. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos momento a momento ni en el análisis de medidas repetidas.

FASE 1 Distancia T1-S1	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann-Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	43,11 (0,928) 41,98-44,02 42-45	43,00 (1,323) 41,98-44,02 41-45	0,855	0,988
Postop inmediato	40,33 (4,416) 36,94-43,73 32-45	40,56 (2,963) 38,28-42,83 35-44	0,824	
2 SEMANAS	52,56 (2,242) 50,83-54,28 50-55	52,22 (3,993) 49,15-55,29 42-55	0,752	
4 SEMANAS	61,67 (2,828) 59,49-63,84 57-65	62,00 (2,500) 60,08-63,92 57-65	0,789	
6 SEMANAS	67,78 (4,658) 64,20-71,36 63-77	67,00 (3,606) 64,23-69,77 63-75	0,931	
8 SEMANAS	70,22 (4,236) 66,97-73,48 64-77	71,00 (6,042) 66,36-75,64 65-85	0,965	

Tabla 5: Valores medios de la distancia T1-S1 en el plano coronal durante la fase de generación de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.

Durante la fase de corrección de la deformidad, las ratas del grupo NITI experimentaron un mayor incremento de la distancia T1-S1 que las ratas del grupo control, pero estas diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ( $p>0,005$ ). En el grupo NITI la distancia inicial media fue de 70,22 mm (IC=66,97-73,48) y al final de las dos semanas de seguimiento fue de 90,78 mm (IC=88,15-93,41), observándose un incremento progresivo y gradual de dicha distancia. En el grupo control, el valor medio de la distancia T1-S1 inicial fue de 71 mm (IC=66,36-75,64) y al final del periodo de tratamiento fue de 83,11 mm (IC=81,57-90,65). Se observa un incremento gradual de la distancia T1-S1 pero en menor medida que en el grupo NITI, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Los valores angulares momento a momento, comparativamente entre ambos grupos están representados en la tabla 6.

FASE 2 Distancia T1-S1	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann- Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	<b>70,22 (4,236)</b> 66,97-73,48 64-77	<b>71,00 (6,042)</b> 66,36-75,64 65-85	0,965	0,275
Postop inmediato	<b>79,89 (3,257)</b> 77,38-82,39 75-85	<b>80,22 (6,200)</b> 75,46-84,99 71-88	0,929	
24 horas	<b>84,44 (4,613)</b> 80,90-87,99 76-90	<b>82,00 (6,614)</b> 76,92-87,08 73-91	0,476	
72 horas	<b>86,67 (3,708)</b> 83,82-89,52 81-90	<b>83,89 (5,419)</b> 79,72-88,05 76-91	0,279	
1 semana	<b>89,00 (3,391)</b> 86,39-91,61 83-92	<b>84,56 (5,247)</b> 80,52-88,59 75-93	0,06	
2 semanas	<b>90,78 (3,420)</b> 88,15-93,41 86-95	<b>86,11 (5,904)</b> 81,57-90,65 76-93	0,076	

Tabla 6: Valores medios de la distancia T1-S1 en el plano coronal durante la fase de corrección de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.

En la figura 46 se representan gráficamente los valores de la distancia T1-S1 obtenidos a lo largo del estudio en los grupos control y NITI. Véase como las diferencias durante la fase de corrección a favor del grupo NITI son muy pequeñas, sin llegar a detectarse significación estadística.

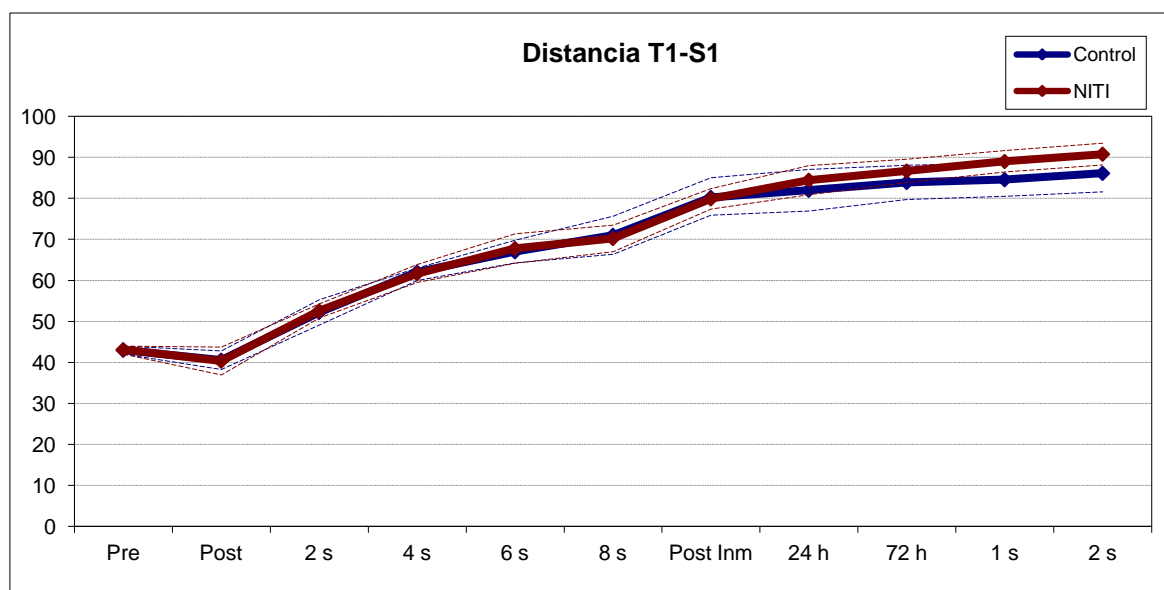


Figura 46: Representación gráfica de los valores de la distancia T1-S1 obtenidos a lo largo del estudio en los grupos control y NITI.

#### 5.1.1.4 DESEQUILIBRIO CORONAL – RELACIÓN C7-LÍNEA VERTICAL SACRA

La radiografía preoperatoria demostró una columna recta con un equilibrio coronal neutro en todos los animales. El valor medio del desequilibrio coronal tras realizar la sutura entre escápula y pelvis izquierdas fue de 10,11 mm y progresó hasta 39,95 mm a las 8 semanas. La progresión media fue estadísticamente significativa.

Los valores del desequilibrio coronal durante la fase de generación de la deformidad separados entre grupo NITI y grupo control están representados en la tabla 7. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos momento a momento ni en el análisis de medidas repetidas.

FASE 1 LVS	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann-Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	0 (0) 0,00-0,00 0-0	0 (0) 0,00-0,00 0-0	1	0,376
Postop inmediato	10,67 (4,950) 6,86-14,47 7-23	9,56 (3,779) 6,65-12,46 5-16	0,894	
2 SEMANAS	21,56 (6,002) 16,94-26,17 10-27	19,00 (3,674) 16,18-21,82 13-24	0,132	
4 SEMANAS	32,78 (6,360) 27,89-37,67 20-42	31,33 (4,416) 27,94-34,73 22-37	0,478	
6 SEMANAS	35,67 (4,031) 32,57-38,77 30-42	33,56 (4,640) 29,99-37,12 22-37	0,424	
8 SEMANAS	39,56 (5,615) 35,24-43,87 33-52	40,33 (4,583) 36,81-43,86 31-46	0,478	

Tabla 7: Valores medios del desequilibrio coronal (distancia desde C7 hasta LVS) durante la fase de generación de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.

Durante la segunda fase del estudio las ratas del grupo NITI demostraron un menor desequilibrio coronal que las ratas del grupo control. Tras la aleatorización de las ratas el desequilibrio coronal entre ambos grupos era homogéneo sin existir diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,478$ ). En el grupo NITI el desequilibrio inicial medio fue de 39,56 mm (IC=35,24-43,87) y tras las dos semanas del periodo de corrección fue de 14,33 mm (IC=10,92-17,75). Se observa una corrección progresiva del desequilibrio coronal a lo largo del seguimiento. En el grupo control, el desequilibrio medio inicial fue de 40,33 mm (IC=36,81-43,86) y al final del periodo de

tratamiento fue de 28,44 mm (IC=23,34-33,54). Observamos una reducción inicial significativa del desequilibrio tras cortar la sutura, seguido de una corrección muy lenta y gradual a lo largo de las dos semanas posteriores. Las diferencias entre ambos grupos momento a momento fueron significativas sólo a partir de las 72 horas post-intervención, con una significación en el test ANOVA para medidas repetidas de  $p=0,021$ .

Los valores en milímetros del desequilibrio sagital en ambos grupos durante la fase de corrección están representados en la tabla 8.

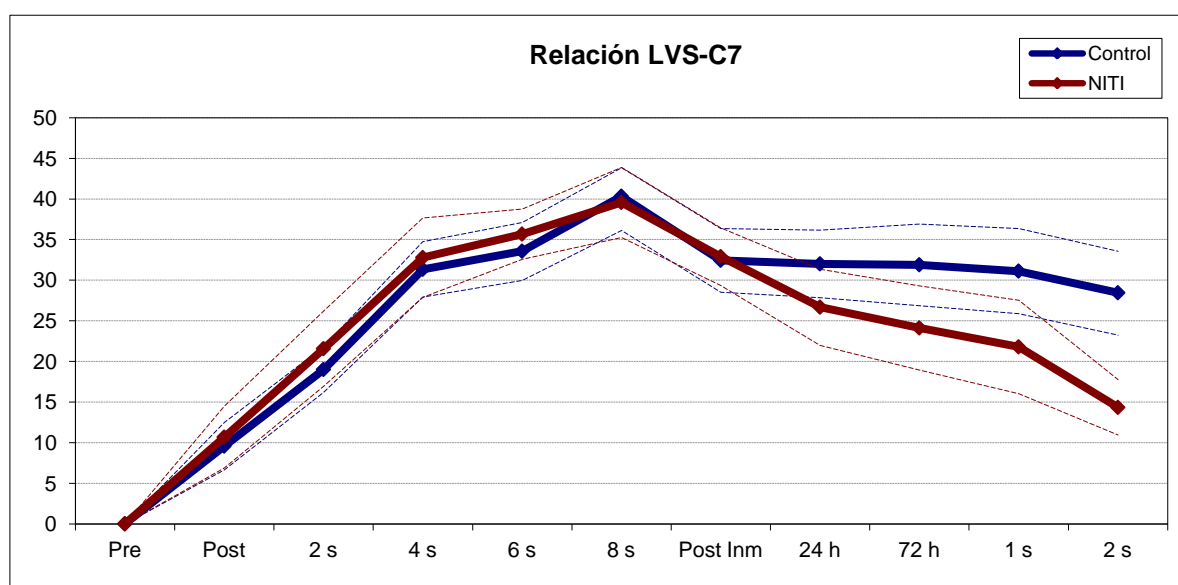
FASE 2 LVS	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann- Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	39,56 (5,615) 35,24-43,87 33-52	40,33 (4,583) 36,81-43,86 31-46	0,478	0,021
Postop inmediato	32,89 (4,622) 29,34-36,44 25-40	32,44 (5,102) 28,52-36,37 22-38	1	
24 horas	26,67 (6,083) 21,99-31,34 20-37	32 (5,431) 27,83-36,17 21-38	0,069	
72 horas	24,11 (6,735) 18,93-29,29 17-35	31,89 (6,528) 26,87-36,91 21-40	0,03	
1 semana	21,78 (7,480) 16,03-27,53 14-35	31,11 (6,809) 25,88-36,34 19-39	0,019	
2 semanas	14,33 (4,444) 10,92-17,75 6-20	28,44 (6,635) 23,34-33,54 17-37	0,001	

**Tabla 8: Valores medios del desequilibrio coronal durante la fase de corrección de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.**

La corrección inicial del desequilibrio coronal tras la segunda intervención fue similar en ambos grupos durante el postoperatorio inmediato y en la evaluación a las 24 horas de la cirugía. A partir de las 72 horas las diferencias entre ambos grupos son

estadísticamente significativas momento a momento (U Mann-Whitney), y en el análisis de medidas repetidas.

En la figura 47 se representan gráficamente el desequilibrio coronal en los grupos control y NITI durante las dos fases del estudio. Véase como los valores del desequilibrio coronal son homogéneos en ambos grupos durante la fase de generación de la escoliosis y hasta las 24 horas postintervención. A partir de las 72 horas, las diferencias entre ambos grupos son estadísticamente significativas.



**Figura 47:** Representación gráfica del desequilibrio coronal durante todo el estudio en los grupos control y NITI. No existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos durante la fase de generación de la escoliosis ni hasta las 72 horas post-cirugía de corrección.



### 5.1.1.5 ÁNGULO ESCAPULOPÉLVICO

En la evaluación radiográfica inicial todas las ratas demostraron un paralelismo entre escápulas y pelvis. Tras realizar la primera cirugía para generar la escoliosis el valor medio del ángulo escápulo-pélvico fue de 36,11 grados y progresó hasta 89,11 grados a las ocho semanas.

Los valores del ángulo escápulo-pélvico durante la fase de generación de la deformidad están representados en la tabla 9. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos momento a momento ni en el análisis de medidas repetidas.

FASE 1 Ángulo esc-pelv	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann- Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	0 (0) 0,00-0,00 0-0	0 (0) 0,00-0,00 0-0	1	0,41
Postop inmediato	36,11 (4,885) 32,36-39,87 28-45	36,11 (10,289) 28,20-44,02 20-50	0,825	
2 SEMANAS	57,33 (11,895) 48,19-66,48 40-75	53,33 (6,364) 48,44-58,23 43-60	0,474	
4 SEMANAS	75,00 (11,435) 66,21-83,79 63-90	73,67 (8,109) 67,43-79,90 60-83	0,929	
6 SEMANAS	67,78 (4,658) 64,20-71,36 63-77	67,00 (3,606) 64,23-69,77 63-75	0,266	
8 SEMANAS	91,33 (13,555) 80,91-101,75 70-115	86,89 (11,505) 78,05-95,73 65-85	0,449	

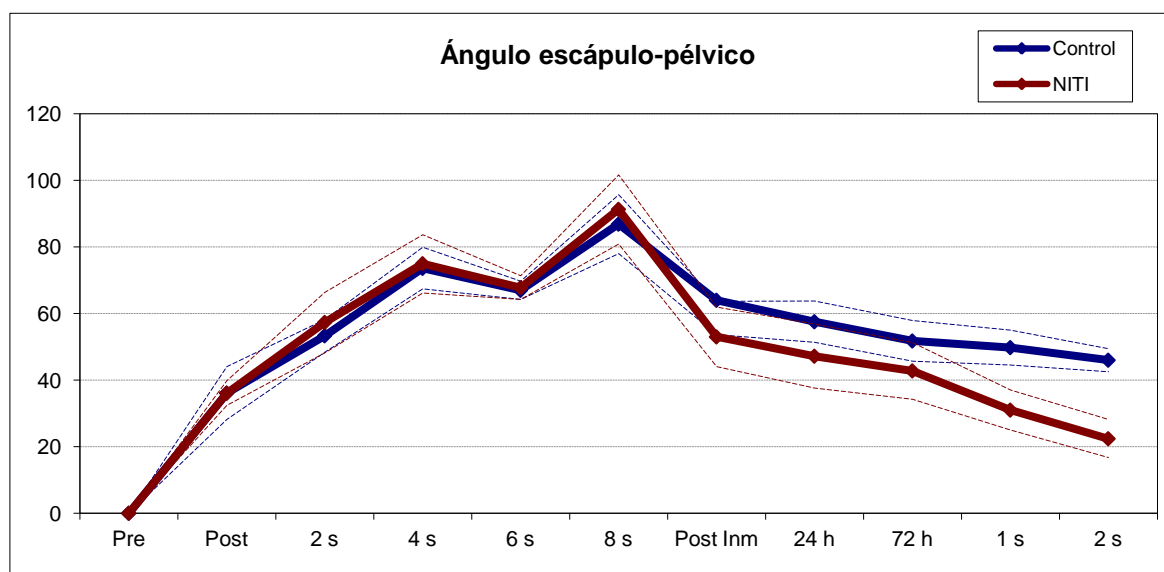
Tabla 9: Valores medios del ángulo escápulo-pélvico en el plano coronal durante la fase de generación de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.

Durante la fase de corrección de la escoliosis las ratas del grupo NITI mostraron una corrección mayor del ángulo escápulo-pélvico que las ratas del grupo control. Tras la aleatorización de los animales no existían diferencias estadísticamente significativas en el valor del ángulo entre escápula y pelvis entre ambos grupos ( $p=0,449$ ). En el grupo NITI el valor angular inicial fue de 91,33 grados (IC=80,91-101,75) y al final del periodo de tratamiento fue de 22,44 grados (IC=16,72-28,17); se observa una reducción brusca del mismo tras la liberación de la sutura y una corrección gradual, más lenta, durante el periodo de seguimiento. En el grupo control el valor medio inicial del ángulo escápulo-pélvico fue de 86,89 grados (IC=78,05-95,73) y al final del periodo de seguimiento fue de 46 grados (IC=42,54-49,46), existiendo una reducción aguda del mismo tras cortar la sutura, y una reducción más gradual y lenta que en el grupo NITI a lo largo del seguimiento. Las diferencias entre ambos grupos son significativas a partir de la semana de seguimiento (tabla 10).

FASE 2 Ángulo esc-pelv	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann-Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds) IC 95% min-max	media (ds) IC 95% min-max		
PREOP	<b>91,33 (13,555)</b> 80,91-101,75 70-115	<b>86,89 (11,505)</b> 78,05-95,73 65-85	0,449	0,008
Postop inmediato	<b>53,00 (11,640)</b> 44,05-61,95 35-70	<b>64,00 (13,388)</b> 53,71-74,29 50-94	0,075	
24 horas	<b>47,22 (12,528)</b> 37,59-56,85 30-70	<b>57,56 (8,048)</b> 51,37-63,74 49-70	0,073	
72 horas	<b>42,78 (11,065)</b> 34,27-51,28 27-56	<b>51,78 (7,902)</b> 45,70-57,85 45-70	0,23	
1 semana	<b>31,00 (7,826)</b> 24,98-37,02 20-45	<b>49,78 (6,870)</b> 44,50-55,06 38-60	0,001	
2 semanas	<b>22,44 (7,452)</b> 16,72-28,17 12-35	<b>46,00 (4,500)</b> 42,54-49,46 37-50	<0,001	

**Tabla 10: Valores medios del ángulo escápulo-pélvico en el plano coronal durante la fase de corrección de la deformidad, en los grupos control y NITI.**

A lo largo del periodo de tratamiento, las ratas del grupo NITI demostraron una corrección gradual de 30,66 grados adicionales en dos semanas, mientras que en el grupo control sólo se observó una corrección adicional de 20 grados durante el mismo periodo. En la figura 48 se representan gráficamente los valores del ángulo escápulo-pélvico en ambos grupos a lo largo del estudio.



**Figura 48:** Representación gráfica del valor del ángulo escápulo-pélvico en los grupos control y NITI en las dos fases del estudio. Durante la generación de la deformidad los valores no muestran diferencias estadísticamente significativas. Durante la fase de corrección, la reducción del ángulo escápulo-pélvico es mayor en el grupo NITI, siendo sólo estadísticamente significativo a partir de la semana de seguimiento.

#### 5.1.1.6 RELACIÓN DISTANCIA ESCÁPULA-PELVIS ENTRE LOS LADOS CONVEXO Y CÓNCAVO

En este apartado utilizamos el cociente entre la distancia escápula-pelvis del lado convexo y la misma distancia en el lado cóncavo para evaluar el grado de escoliosis generada, en relación directa con el ángulo escápulo-pélvico.

En la radiografía preoperatoria las distancias en ambos lados fueron iguales por lo que el valor de este cociente es de 1 en ambos grupos. Con la generación de la escoliosis, la distancia del lado convexo incrementa en mayor medida que la distancia del lado cóncavo, por lo que el cociente va incrementando. El valor medio del cociente tras la realización de la sutura fue de 1,334 y progresó hasta 2,164 a las 8 semanas de seguimiento. La progresión media fue estadísticamente significativa.

Los valores del cociente durante la fase de generación de la escoliosis están representados en la tabla 11. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos momento a momento (p U Mann-Whitney) ni en el análisis de medidas repetidas (p ANOVA medidas repetidas).

FASE 1 Cociente d. esc-pelvis	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann- Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	1 (0) 1,000-1,000 1-1	1 (0) 1,000-1,000 1-1	1	0,794
Postop inmediato	1,342 (0,107) 1,259-1,424 1,23-1,48	1,326 (1,349) 1,223-1,430 1,16-1,55	0,79	
2 SEMANAS	1,585 (0,178) 1,435-1,709 1,36-1,77	1,572 (0,178) 1,435-1,709 1,35-1,95	0,626	
4 SEMANAS	1,902 (0,236) 1,720-2,084 1,36-2,14	1,952 (0,298) 1,722-2,181 1,44-2,39	0,755	
6 SEMANAS	2,040 (0,337) 1,780-2,299 1,42-2,52	2,088 (0,326) 1,838-2,339 1,46-2,48	0,757	
8 SEMANAS	2,128 (0,419) 1,806-2,451 1,48-2,70	2,201 (0,397) 1,895-2,506 1,51-2,82	0,659	

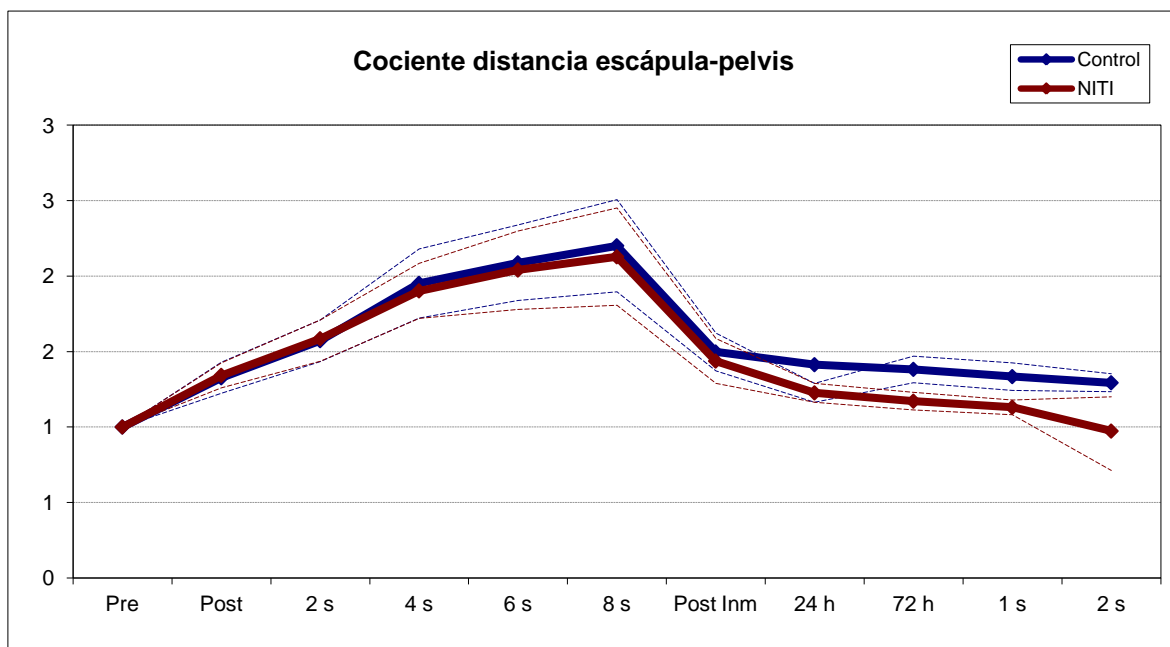
Tabla 11: Valores medios del cociente entre la distancia escápula-pelvis del lado convexo y la misma distancia en el lado cóncavo durante la fase de generación de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.

Durante la segunda fase del estudio las ratas del grupo NITI mostraron una mayor reducción de este cociente que las ratas del grupo control. Tras la aleatorización de las ratas las diferencias en el valor del cociente entre las distancias escápulo-pélvicas no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,659$ ). En el grupo NITI el cociente inicial medio fue de 2,128 (IC=1,806-2,451) y el valor al final de las dos semanas de tratamiento fue de 0,973 (IC=0,713-1,232) (tabla 12). En el grupo control el valor medio del cociente al inicio de la segunda fase fue de 2,201 (IC=1,895-2,506) y al final del periodo de seguimiento fue de 1,293 (IC=1,234-1,352). Se observa que existe una reducción brusca del cociente en ambos grupos, es decir, se igualan las distancias en ambos lados tras la cirugía correctora, pero durante el seguimiento esta reducción es mayor en el grupo NITI. Las diferencias entre grupos se hacen estadísticamente significativas a partir de las 24 horas post-cirugía.

FASE 2 Cociente d. esc-pelvis	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann- Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	<b>2,128 (0,419)</b> 1,806-2,451 1,48-2,70	<b>2,201 (0,397)</b> 1,895-2,506 1,51-2,82	0,659	0,012
Postop inmediato	<b>1,437 (0,192)</b> 1,289-1,585 1,10-1,77	<b>1,497 (0,164)</b> 1,371-1,623 1,27-1,76	0,536	
24 horas	<b>1,226 (0,082)</b> 1,163-1,290 1,10-1,37	<b>1,413 (0,117)</b> 1,163-1,290 1,29-1,67	0,001	
72 horas	<b>1,171 (0,076)</b> 1,112-1,229 1,06-1,29	<b>1,382 (0,113)</b> 1,294-1,469 1,06-1,29	<0,001	
1 semana	<b>1,130 (0,063)</b> 1,081-1,178 1,02-1,21	<b>1,334 (0,118)</b> 1,243-1,425 1,22-1,62	<0,001	
2 semanas	<b>0,973 (0,337)</b> 0,713-1,232 0,08-1,16	<b>1,293 (0,077)</b> 1,234-1,352 1,23-1,48	<0,001	

**Tabla 12: Valores medios del cociente entre la distancia escápula-pelvis del lado convexo y la misma distancia en el lado cóncavo durante la fase de corrección de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.**

Los valores del cociente entre las distancias escápula-pélvis de los lados convexo y cóncavo durante las dos fases del estudio están representados en la figura 49.



**Figura 49:** Representación gráfica del valor del cociente entre las distancias escápula-pélvis de los lados convexo y cóncavo en los grupos control y NITI en las dos fases del estudio. Durante la generación de la deformidad los valores no muestran diferencias estadísticamente significativas. Durante la fase de corrección, la reducción del cociente es mayor en el grupo NITI, siendo estadísticamente significativo a partir de las 24 horas de seguimiento.

### 5.1.2 PLANO SAGITAL

Como se observa en la figura 42 (página 102) en la primera fase del estudio se induce una cifoescoliosis progresiva mediante la realización de una sutura entre escápula y pelvis izquierdas, con curvas compensatorias cervicotorácicas en ambos planos.

### 5.1.2.1 CIFOSIS TORACOLUMBAR

El valor medio de la cifosis toracolumbar preoperatoria fue de 47 grados y progresó mediante la inducción de la cifoescoliosis hasta 97,94 grados a las 8 semanas. La progresión media fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Los valores angulares de la cifosis toracolumbar durante la fase de generación de la escoliosis, de forma individualizada entre grupos, están representados en la tabla 13. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos NITI y control momento a momento (p U Mann-Whitney) ni en el análisis de medidas repetidas (p ANOVA medidas repetidas).

FASE 1 Cifosis toracolumbar	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann- Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	45,89 (9,867) 38,30-53,47 30-65	48,11 (8,824) 41,33-54,89 40-63	0,79	0,031
Postop inmediato	51,78 (10,997) 43,32-60,23 40-70	63,33 (9,460) 56,06-70,61 54-80	0,019	
2 SEMANAS	68,22 (6,833) 62,97-73,47 60-80	70,0 (8,155) 63,73-76,27 61-90	0,657	
4 SEMANAS	79,44 (9,838) 71,88-87,01 55-87	84,33 (5,196) 80,34-88,33 76-93	0,394	
6 SEMANAS	87,00 (11,391) 78,24-95,76 65-103	92,67 (10,380) 84,69-100,65 78-116	0,247	
8 SEMANAS	96,89 (9,466) 89,61-104,17 81-112	99,00 (9,798) 91,47-106,53 84-110	0,535	

Tabla 13: Valores angulares medios de la cifosis toracolumbar durante la fase de generación de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.

Durante la fase de corrección de la deformidad, los animales del grupo NITI demostraron una mayor corrección de la cifosis que las ratas del grupo control. Tras la aleatorización de los animales no existían diferencias estadísticamente significativas en el valor de la cifosis entre grupos ( $p=0,535$ ). En el grupo NITI la cifosis inicial media fue de 96,89 grados (IC=89,61-104,17) y la cifosis final tras las dos semanas de corrección fue de 51,78 grados (IC=46,95-56,61). Se observa que existe una corrección gradual de la cifosis con la implantación del alambre de Nitinol. En el grupo control el valor medio de la cifosis inicial fue de 99 grados (IC=91,47-106,53) y al final del periodo de tratamiento fue de 71,11 grados (IC=68,05-74,17). Los valores angulares de la cifosis durante la fase de corrección de la escoliosis están representados en la tabla 14.

FASE 2 Cifosis toracolumbar	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann- Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	<b>96,89 (9,466)</b> 89,61-104,17 81-112	<b>99,00 (9,798)</b> 91,47-106,53 84-110	0,535	0,001
Postop inmediato	<b>75,33 (10,380)</b> 67,35-83,31 63-94	<b>83,00 (9,962)</b> 75,34-90,66 63-94	0,132	
24 horas	<b>61,33 (9,695)</b> 53,88-68,79 50-80	<b>78,11 (11,505)</b> 69,27-86,95 66-98	0,011	
72 horas	<b>58,44 (9,194)</b> 51,38-65,51 50-76	<b>72,78 (8,348)</b> 66,36-79,19 63-87	0,007	
1 semana	<b>53,67 (6,185)</b> 48,91-58,42 45-61	<b>73,11 (6,642)</b> 68,01-78,22 65-87	<0,001	
2 semanas	<b>51,78 (6,280)</b> 46,95-56,61 45-63	<b>71,11 (3,983)</b> 68,05-74,17 67-80	<0,001	

Tabla 14: Valores angulares medios de la cifosis toracolumbar durante la fase de corrección de la deformidad en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.



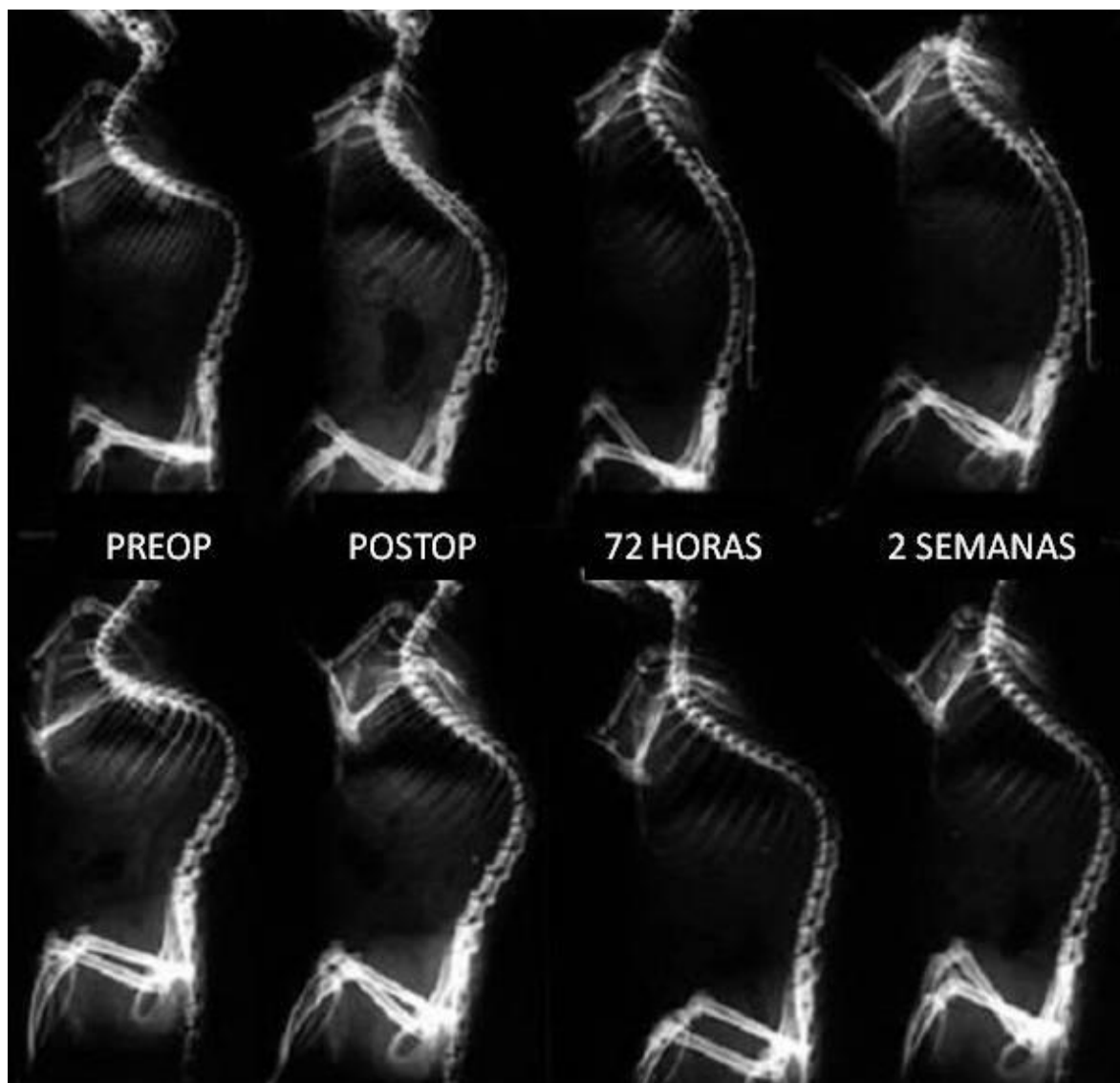
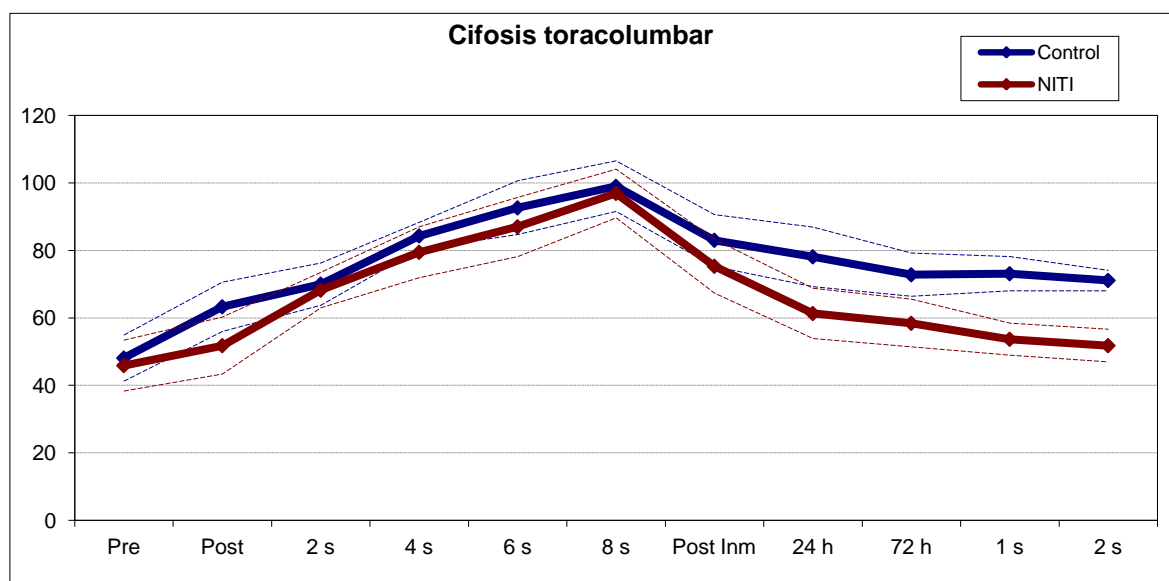


Fig. 50: Radiografías laterales de dos ratas, una del grupo NITI en la fila superior y otra del grupo control en la fila inferior, durante la fase de corrección de la deformidad. Nótese la corrección gradual y progresiva de la cifosis en el grupo NITI, mientras que en el grupo control se observa una reducción inicial de la deformidad al cortar la sutura pero que durante el seguimiento corrige a una velocidad inferior que en el grupo NITI.

Se observa una reducción inicial de la cifosis tras cortar la sutura y durante las 24 horas posteriores, seguido de una mínima corrección durante las 2 semanas de seguimiento, siendo la cifosis final en el grupo control significativamente superior a la del grupo NITI (figura 50).

La corrección inicial de la cifosis tras cortar la sutura e implantar el alambre de Nitinol fue diferente en ambos grupos. En el grupo NITI se observó una corrección de 21,56 grados mientras que en el grupo control fue de 16 grados, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p=0,132$ ). A lo largo del periodo de tratamiento las ratas del grupo NITI demostraron una corrección adicional gradual de 23,55 grados de media en dos semanas, mientras que en el grupo control sólo se observó una corrección adicional de 11,89 grados. Las diferencias entre ambos grupos momento a momento y a lo largo del tiempo fueron estadísticamente significativas.

En la figura 51 están representados gráficamente el valor de la cifosis toracolumbar en ambos grupos durante las dos fases del estudio. Véase como los valores angulares en ambos grupos durante la generación de la deformidad son homogéneos; en cambio, durante la fase de corrección se aprecian diferencias claramente significativas.



**Figura 51:** Representación gráfica del valor angular de la cifosis toracolumbar en los grupos control y NITI en las dos fases del estudio. Durante la generación de la deformidad los valores no muestran diferencias estadísticamente significativas. Durante la fase de corrección, la reducción de la cifosis es significativamente mayor en el grupo NITI.

### 5.1.2.2 LORDOSIS PROXIMAL COMPENSATORIA

La lordosis cervical compensatoria media preoperatoria fue de 66,22 grados y progresó hasta 101 grados a las 8 semanas de la inducción de la cifoescoliosis mediante la sutura asimétrica entre escápula y pelvis izquierdas. La progresión media fue estadísticamente significativa ( $P < 0,001$ ). Los valores angulares de la lordosis cervical durante la fase de generación de la deformidad están representados en la tabla 15. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos NITI y control.

FASE 1 Lordosis cervical	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann- Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	63,11 (4,540) 59,62-66,60 60-74	69,33 (4,848) 59,62-66,60 61-79	0,014	0,849
Postop inmediato	83,56 (9,356) 76,36-90,75 70-100	85,00 (8,689) 78,32-91,68 75-100	0,822	
2 SEMANAS	92,89 (6,071) 88,22-97,56 84-105	93,56 (10,212) 85,71-101,40 77-115	0,929	
4 SEMANAS	102,67 (16,179) 90,23-107,72 67-120	103,00 (6,144) 98,28-107,72 95-112	0,685	
6 SEMANAS	105,22 (20,253) 89,65-120,79 66-136	102,56 (13,929) 91,85-113,26 86-120	0,565	
8 SEMANAS	101,89 (11,330) 93,18-110,60 81-118	100,11 (36,054) 72,40-127,82 11-128	0,353	

Tabla 15: Valores angulares medios de la lordosis cervicotorácica proximal durante la fase de generación de la deformidad en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.

Durante la fase de corrección de la cifoescoliosis los animales del grupo NITI demostraron una mayor corrección de la lordosis proximal que las ratas del grupo

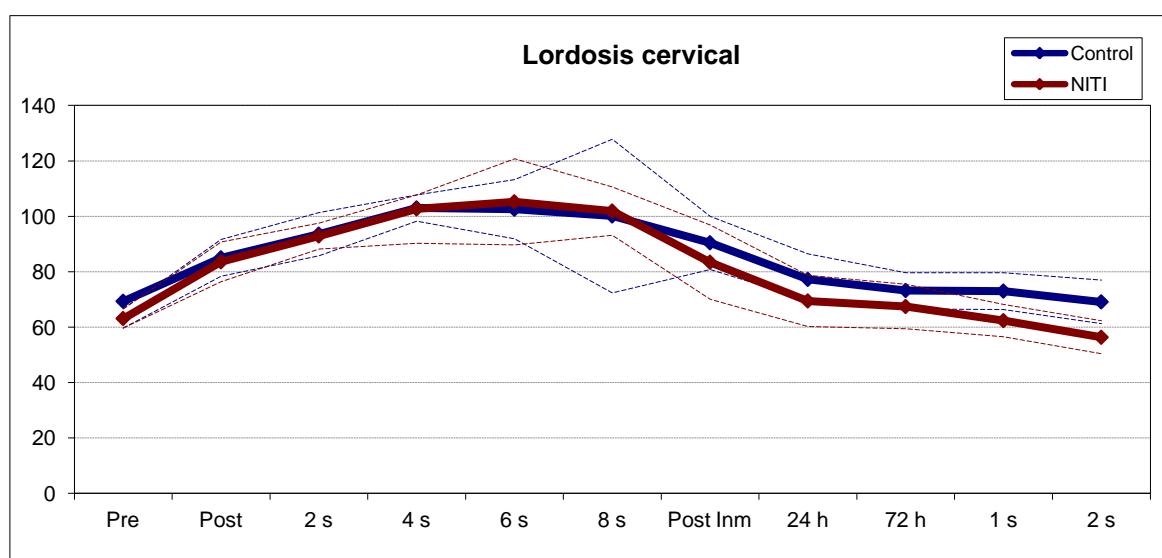
control. Tras la aleatorización de los animales no existían diferencias estadísticamente significativas en el valor de la lordosis cervical entre grupos ( $p=0,353$ ). En el grupo NITI la lordosis inicial media fue de 101,89 grados (IC=93,18-110,60) y la lordosis al final del periodo de corrección fue de 56,33 grados (IC=50,37-62,30). Se observa que existe una corrección gradual de la cifosis con la implantación del alambre de Nitinol. En el grupo control el valor medio de la lordosis inicial era de 100,11 grados (IC=72,40-127,82) y al final del periodo de corrección fue de 69,11 grados (IC=61,22-77). Se observa una reducción significativa de la lordosis tras cortar la sutura y durante las 24 horas posteriores, pero luego permanece prácticamente estabilizada durante las dos semanas de seguimiento, siendo la lordosis final significativamente mayor en el grupo control.

Los valores angulares momento a momento en cada grupo están representados en la tabla 16.

FASE 2 Lordosis cervical	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann- Whitney	p ANOVA Med Rep
	media (ds)	media (ds)		
	IC 95% min-max	IC 95% min-max		
PREOP	101,89 (11,330) 93,18-110,60 81-118	100,11 (36,054) 72,40-127,82 11-128	0,353	0,151
Postop inmediato	83,44 (17,451) 70,03-96,86 60-110	90,44 (12,541) 80,80-100,08 75-110	0,231	
24 horas	69,44 (12,043) 60,19-78,70 50-87	77,22 (12,039) 67,97-86,48 68-105	0,352	
72 horas	67,44 (10,442) 59,42-75,47 54-87	73,22 (8,715) 66,52-79,92 63-89	0,119	
1 semana	62,33 (7,599) 56,49-68,17 50-77	73,00 (8,646) 66,35-79,65 63-90	0,009	
2 semanas	56,33 (7,762) 50,37-62,30 45-68	69,11 (10,265) 61,22-77,00 60-87	0,013	

Tabla 16: Valores angulares medios de la lordosis cervicotorácica proximal durante la fase de corrección de la deformidad, en los grupos control y NITI. La desviación estándar esta expresada entre paréntesis. En la parte inferior de cada valor se expresan el intervalo de confianza al 95% y el rango de valores observados.

En la figura 52 se representan gráficamente el valor de la lordosis cervical compensatoria en ambos grupos durante las dos fases del estudio. Nótese como los valores angulares en ambos grupos son homogéneos, mientras que al final de la fase de corrección las diferencias son significativas.



**Figura 52:** Representación gráfica del valor angular de la lordosis cervicotorácica en los grupos control y NITI en las dos fases del estudio. Durante la generación de la deformidad los valores no muestran diferencias estadísticamente significativas. Durante la fase de corrección, la reducción de la cifosis es mayor en el grupo NITI, siendo estadísticamente significativo a partir de la semana de seguimiento.

## 5.2 Fase 2: Estudio histológico comparativo de los cambios estructurales que se producen en el ápex de la deformidad tras la generación de la escoliosis y tras la corrección de la misma

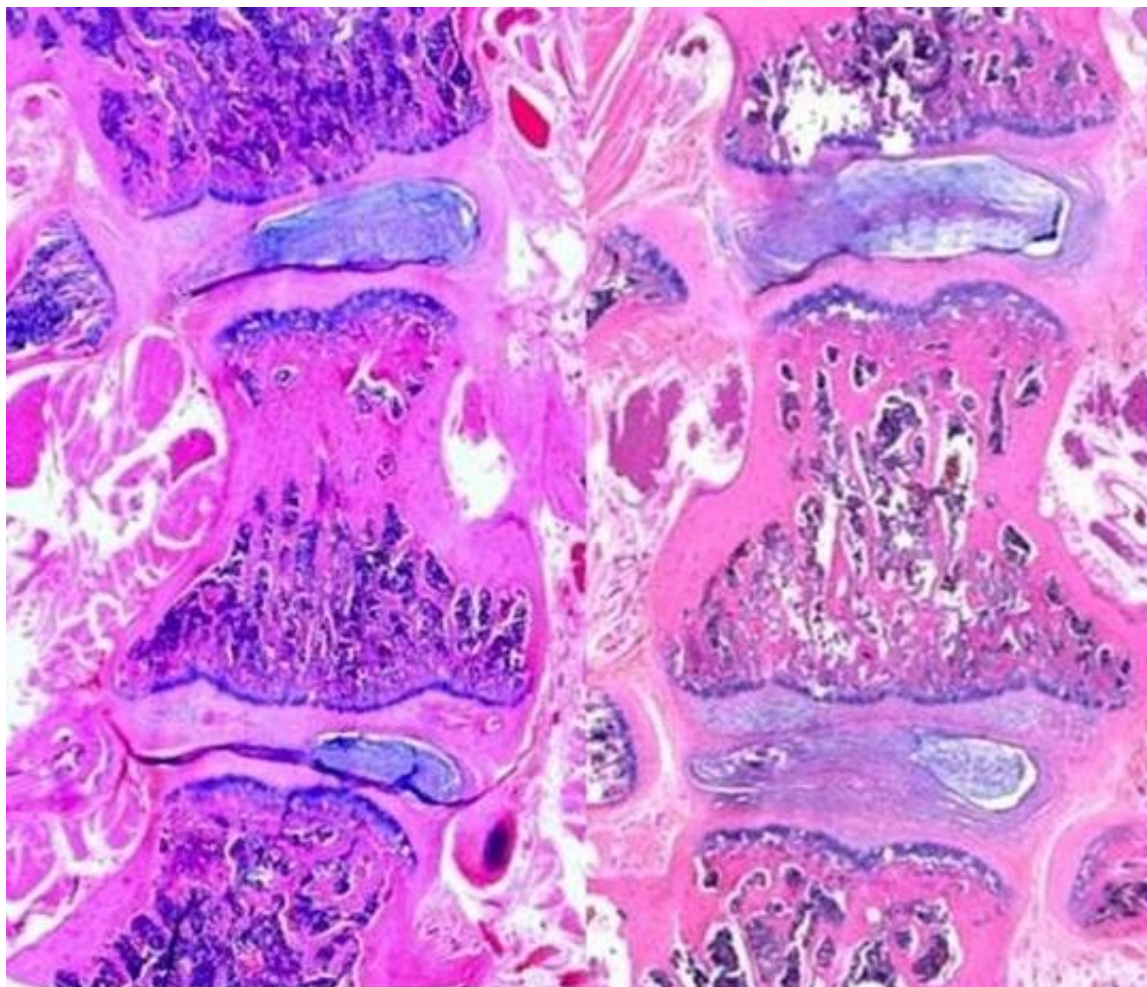
Es la fase de estudio histológico se utilizaron 15 animales a los que se les realizó la cirugía de inducción de escoliosis mediante una sutura asimétrica entre escápula y pelvis. En el postoperatorio inmediato murieron dos animales y trece llegaron al final de las ocho semanas del periodo de generación de escoliosis. En este momento se realizaron radiografías dorsoventral y lateral a todos los animales, observándose que en uno de ellos el método de generación de escoliosis había fracasado. Los doce animales restantes, en los que se objetivaba una escoliosis significativa en la radiografía, fueron aleatorizados en dos grupos: Control y NITI. Los animales del grupo control fueron sacrificados para realizar la extracción de la columna vertebral. En los animales del grupo NITI se realizó la cirugía correctora mediante la implantación del alambre de Nitinol, que se mantuvo durante dos semanas para seguidamente extraer la columna vertebral en estos animales. Tras la aleatorización de los animales los dos grupos eran homogéneos en cuanto a la magnitud de la curva generada (tabla 17), el valor medio del ángulo de Cobb en el grupo control fue de 67,5 grados, y en el grupo NITI fue de 65,33 grados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p=0,485$ ).

FASE HISTOLOGÍA Cobb curva principal	GRUPO NITI	GRUPO CONTROL	p U Mann-Whitney
	media (ds) IC 95% min-max	media (ds) IC 95% min-max	
TRAS GENERACIÓN ESCOLIOSIS	65,33 (5,354) 59,71-70,95 60-73	67,50 (7,918) 59,2-75,81 55-77	0,485

Tabla 17: Valores angulares medios de la curva principal en el plano coronal tras la generación de la escoliosis en la fase de estudio histológico, en los grupos control y NITI.



En la figura 53 se observan los cambios que se producen en el cuerpo vertebral y en los discos adyacentes tras la generación de la escoliosis y tras la corrección gradual posterior con alambres con memoria de forma, en un modelo similar al realizado durante la fase 1 del estudio (fase de estudio radiográfico).



**Fig. 53:** Fotografía de dos preparaciones histológicas, el corte de la izquierda pertenece a una rata del grupo control (tras la generación de la deformidad), el corte de la derecha pertenece a una rata del grupo NITI (tras la corrección de la deformidad). Nótese las diferencias en la angulación de los cuerpos vertebrales y discos intervertebrales adyacentes.

En las ratas del grupo control (tras la generación de la escoliosis) se aprecia un acúñamiento del cuerpo vertebral y de los discos intervertebrales adyacentes, es decir, se pierde el paralelismo entre los platillos vertebrales. En el grupo NITI, tras corregir la deformidad, se observa que la angulación de los cuerpos vertebrales y de

los discos intervertebrales adyacentes es menor, lo que indica que durante la corrección de la deformidad también se corrigen parcialmente los cambios histológicos que se generaron al inducir la cifoescoliosis.

En la tabla 18 están representados los resultados de la longitud de los lados cóncavo y convexo a nivel del cuerpo vertebral apical (en micras), así como el ratio obtenido mediante la división de la longitud de ambos lados (lado convexo/lado cóncavo) y la diferencia entre ambos (lado convexo – lado cóncavo). Así mismo se expresa el ángulo formado por los platillos vertebrales cefálico y caudal del cuerpo vertebral.

<b>CUERPO VERTEBRAL</b>	Longitud cuerpo vertebral lado cóncavo	Longitud cuerpo vertebral lado convexo	Angulación cuerpo vertebral	Ratio longitud lados convexo/cóncavo	Diferencia longitud lados convexo/cóncavo
media (ds)					
IC 95% min-max					
Grupo control PRE-corrección	4241,00 (369,9)	4442,9 (406,7)	9,67 (6,21)	1,044 (0,021)	188,8 (98,5)
	3852,8-4629,2 3725-4832	4002,6-4856,4 3868-4900	3,14-16,19 4-18	1,021-1,067 1,019-1,077	85,12-291,8 89-330
Grupo NITI POST-corrección	4175,6 (563,3)	4322,00 (559,7)	6,67 (5,98)	1,036 (0,027)	146,3 (47,43)
	3584,5-4766,8 3527-4832	3734,7-4909,3 3677-5145	0,38-12,95 1-16	1,021-1,067 1,004-1,071	24,38-268,2 20-313
p U Mann-Whitney	0,873	0,631	0,748	0,61	0,522

**Tabla 18: Medidas (en micras) de ambos lados del cuerpo vertebral, así como el ratio resultante de la división del lado convexo entre el lado cóncavo y la diferencia de longitud de ambos lados (en micras). La angulación del cuerpo vertebral se expresa en grados.**

Se observa que la longitud media del lado convexo del cuerpo vertebral es mayor que la del lado cóncavo en ambos grupos (4442,9 Y 4322,0 micras Vs 4241,0 y 4175,6 micras respectivamente), lo que se traduce en una angulación vertebral, un ratio mayor de uno y una diferencia de longitud positiva. En el grupo control se observa una angulación media del cuerpo vertebral de 9,67 grados mientras que en el grupo NITI es de 6,67 grados, lo que se traduce en una diferencia de longitud de lados



(lado cóncavo – lado cóncavo) de 188,8 micras de media en el grupo control y de 146,3 micras de media en el grupo NITI. Estas diferencias entre grupos no son estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros estudiados.

De forma más gráfica, presentamos estos datos en diagramas de cajas:

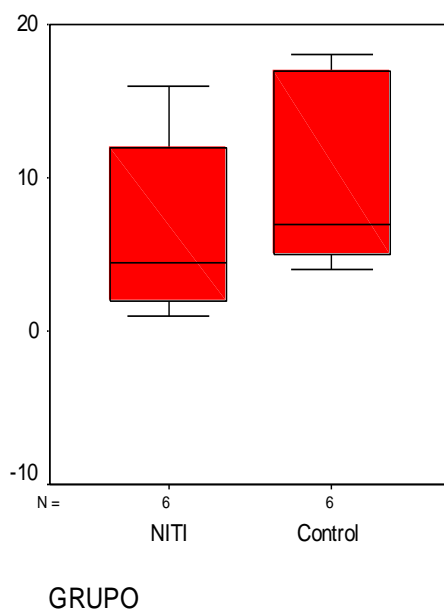


Fig. 54: Diagrama de cajas para la representación de la angulación del cuerpo vertebral, en los grupos NITI y control. Véase como la angulación media es mayor en el grupo control, pero las diferencias con el grupo NITI no son estadísticamente significativas.

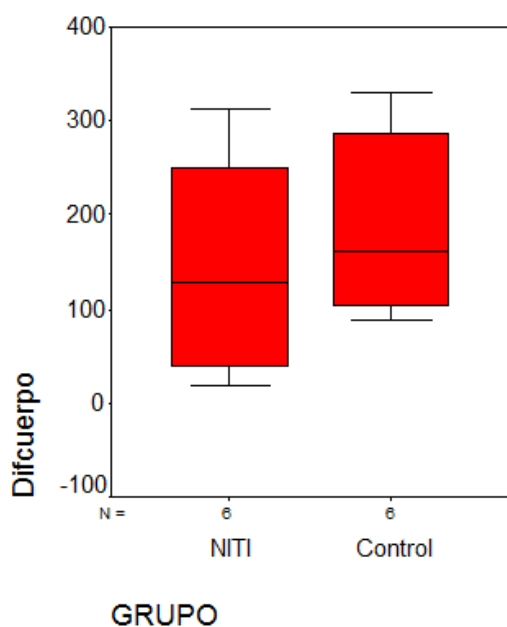


Fig. 55: Diagrama de cajas para la representación de la diferencia de longitud de los lados del cuerpo vertebral, en los grupos NITI y control. Véase como la diferencia de longitud media es mayor en el grupo control, pero las diferencias con el grupo NITI no son estadísticamente significativas.

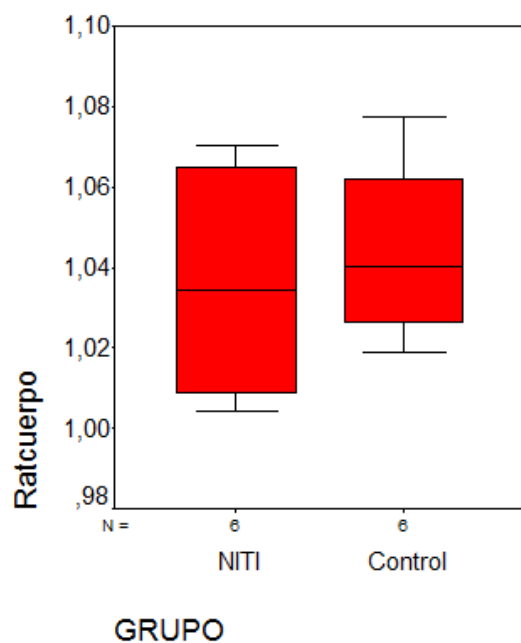


Fig. 56: Diagrama de cajas para la representación del ratio de la longitud de los lados del cuerpo vertebral, en los grupos NITI y control. Véase como el ratio medio es mayor en el grupo control, pero las diferencias con el grupo NITI no son estadísticamente significativas.

En las tablas 19 y 20 se representan los resultados de la longitud de los lados cóncavo y convexo de los discos intervertebrales cefálico y caudal a la vértebra apical, respectivamente; así como el ratio obtenido mediante la división de la longitud de ambos lados (lado convexo/lado cóncavo) y la diferencia entre ambos (lado convexo – lado cóncavo). Así mismo se expresa la angulación de los discos intervertebrales.

DISCO INTERV CEFALICO	Longitud disco intervert. lado cóncavo	Longitud dico intervert. lado convexo	Angulación disco intervertebral	Ratio longitud lados convexo/concavo	Diferencia longitud lados convexo/cóncavo
media (ds)					
IC 95% min-max					
Grupo control PRE-corrección	665,33 (170) 486,92-843,75 452-820	855,33 (191,60) 654,26-1056,41 580-1025	8,83 (2,483) 6,23-11,44 5-12	1,298 (0,098) 1,195-1,401 1,222-1,467	190,00 (49,400) 138,15-241,84 128-272
Grupo NITI POST-corrección	718,33 (125,78) 586,33-850,34 500-843	787,17 (111,5) 670,15-904,19 605-928	3,33 (2,658) 0,54-6,12 0-7	1,104 (0,077) 1,022-1,185 0,994-1,210	68,83 (45,05) 21,54-116,11 -5,00-120,0
p U Mann-Whitney	0,748	0,394	0,009	0,002	0,002

**Tabla 19: Medidas (en micras) de ambos lados del disco intervertebral cefálico a la vértebra apical, así como el ratio resultante de la división del lado convexo entre el lado cóncavo y la diferencia de longitud de ambos lados (en micras). La angulación del disco intervertebral se expresa en grados.**

DISCO INTERV CAUDAL	Longitud disco intervert. lado cóncavo	Longitud dico intervert. lado convexo	Angulación disco intervertebral	Ratio longitud lados convexo/concavo	Diferencia longitud lados convexo/cóncavo
media (ds)					
IC 95% min-max					
Grupo control PRE-corrección	826,33 (122,95) 697,30-955,37 598-935	1014,83 (189,29) 816,18-1213,49 710-1273	8,83 (2,137) 6,59-11,08 7-13	1,223 (0,075) 1,144-1,303 1,147-1,361	188,50 (83,531) 70,98-182,18 112-338
Grupo NITI POST-corrección	876,50 (69,06) 804,02-948,98 780-957	941,17 (73,06) 864,49-1017,84 820-1018	3,17 (1,722) 1,36-4,97 0-5	1,074 (0,031) 1,041-1,106 1,033-1,120	64,66 (25,87) 37,51-91,81 30,00-97,00
p U Mann-Whitney	0,394	0,31	0,002	0,002	0,002

**Tabla 20: Medidas (en micras) de ambos lados del disco intervertebral caudal a la vértebra apical, así como el ratio resultante de la división del lado convexo entre el lado cóncavo y la diferencia de longitud de ambos lados (en micras). La angulación del disco intervertebral se expresa en grados.**

Podemos observar cómo la longitud del lado convexo de ambos discos intervertebrales es mayor que la del lado cóncavo en ambos grupos, lo que se traduce en una angulación del disco intervertebral, un ratio mayor de uno y una diferencia de longitud positiva. Además, tanto en el disco cefálico como en el caudal se produce una disminución de la angulación media de los discos, una reducción del ratio entre lados (lado convexo/lado cóncavo) y una disminución de la diferencia de longitud de los lados (lado convexo – lado cóncavo) tras la corrección de la deformidad. Estas diferencias entre grupos son estadísticamente significativas para los tres parámetros estudiados (angulación del disco, ratio y diferencia de longitud de los lados).

Para una representación más gráfica, utilizamos los siguientes diagramas de cajas:

A) Diagramas de cajas para la representación de los parámetros estudiados en el disco intervertebral cefálico a la vértebra apical (figuras 57, 58 y 59).

B) Diagrama de cajas para la representación de los parámetros estudiados en el disco intervertebral caudal a la vértebra apical (figuras 60, 61 y 62).

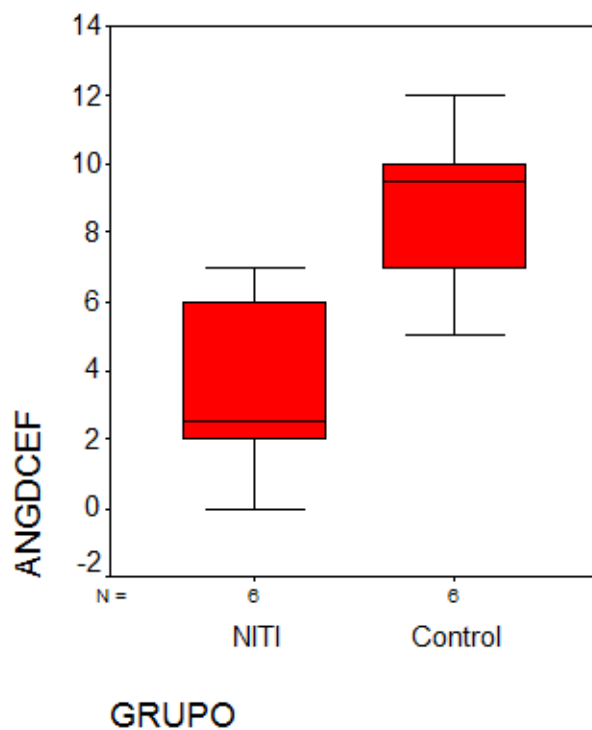


Fig. 57: Diagrama de cajas para la representación de la angulación del disco intervertebral cefálico a la vértebra apical, en los grupos NITI y control. Véase como la angulación media es mayor en el grupo control, siendo las diferencias con el grupo NITI estadísticamente significativas.

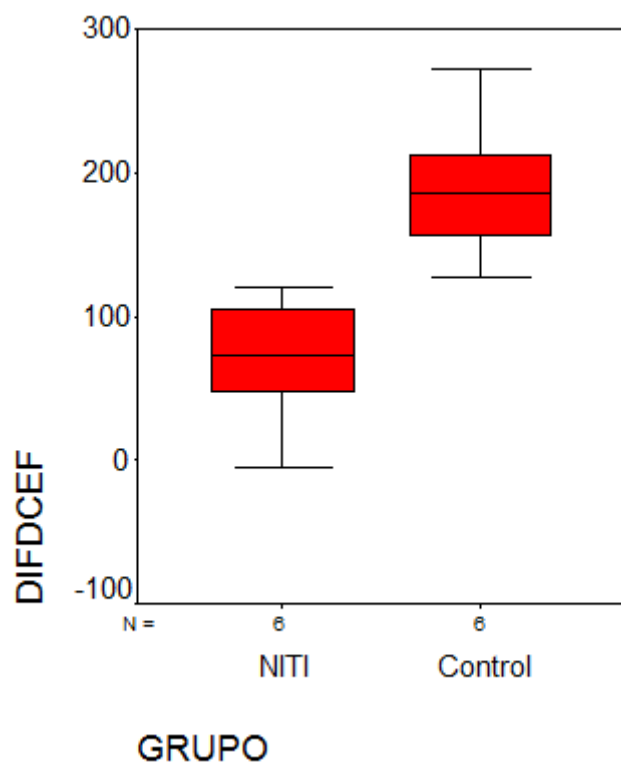


Fig. 58: Diagrama de cajas para la representación de la diferencia de longitud de lados del disco intervertebral cefálico a la vértebra apical, en los grupos NITI y control. Véase como la diferencia de longitud media es mayor en el grupo control, siendo las diferencias con el grupo NITI estadísticamente significativas.

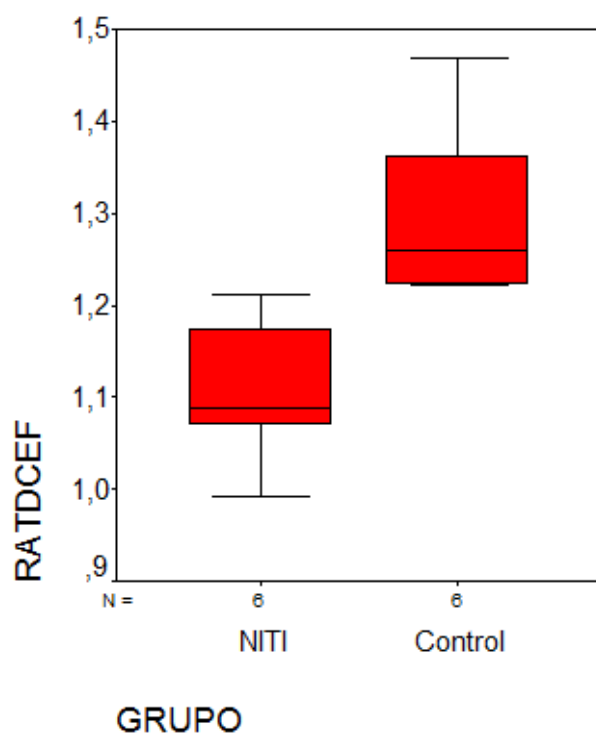


Fig. 59: Diagrama de cajas para la representación del ratio de las longitudes de lados del disco intervertebral cefálico a la vértebra apical, en los grupos NITI y control. Véase como el ratio medio es mayor en el grupo control, siendo las diferencias con el grupo NITI estadísticamente significativas.

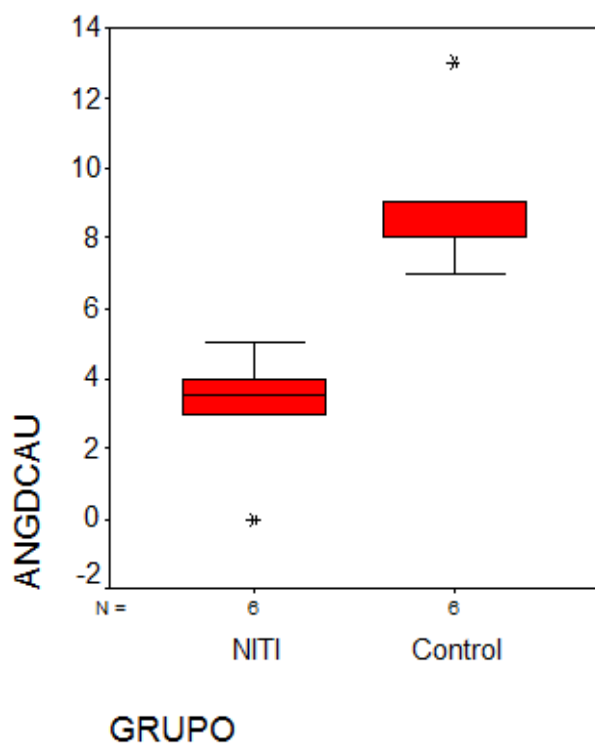


Fig. 60: Diagrama de cajas para la representación de la angulación del disco intervertebral caudal a la vértebra apical, en los grupos NITI y control. Véase como la angulación media es mayor en el grupo control, siendo las diferencias con el grupo NITI estadísticamente significativas.

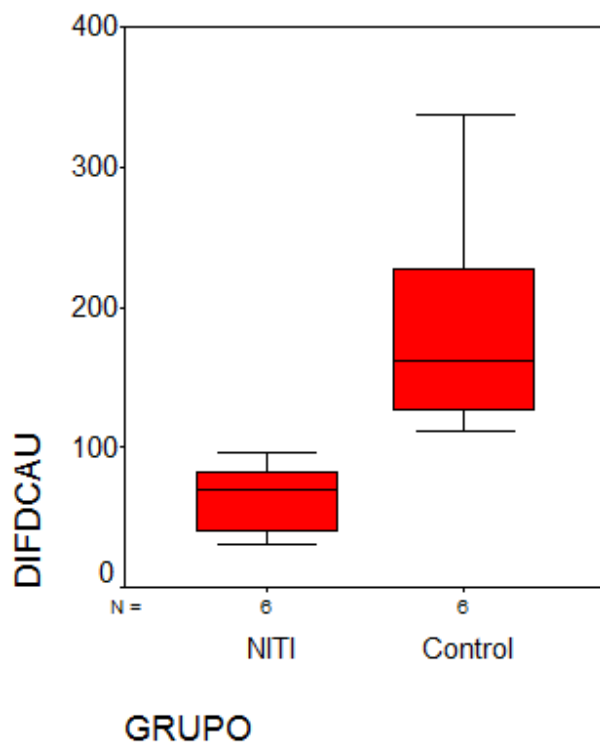


Fig. 61: Diagrama de cajas para la representación de la diferencia de longitud de lados del disco intervertebral caudal a la vértebra apical, en los grupos NITI y control. Véase como la diferencia de longitud media es mayor en el grupo control, siendo las diferencias con el grupo NITI estadísticamente significativas.

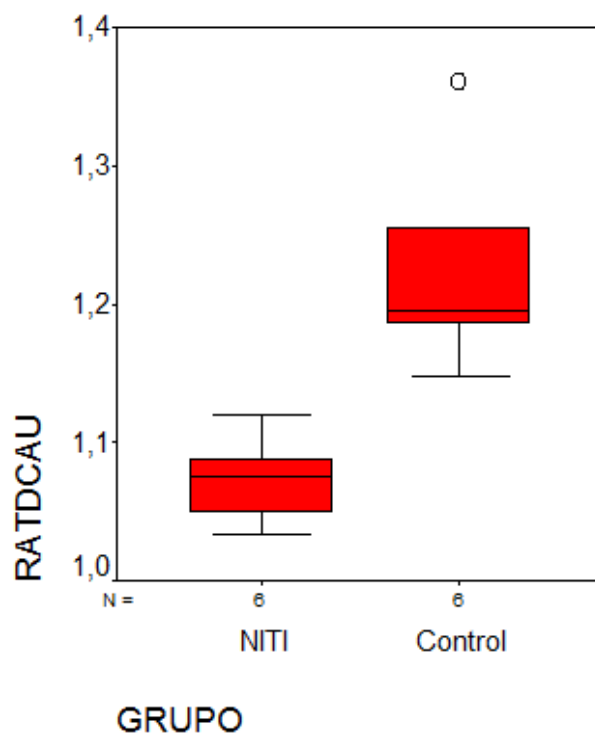
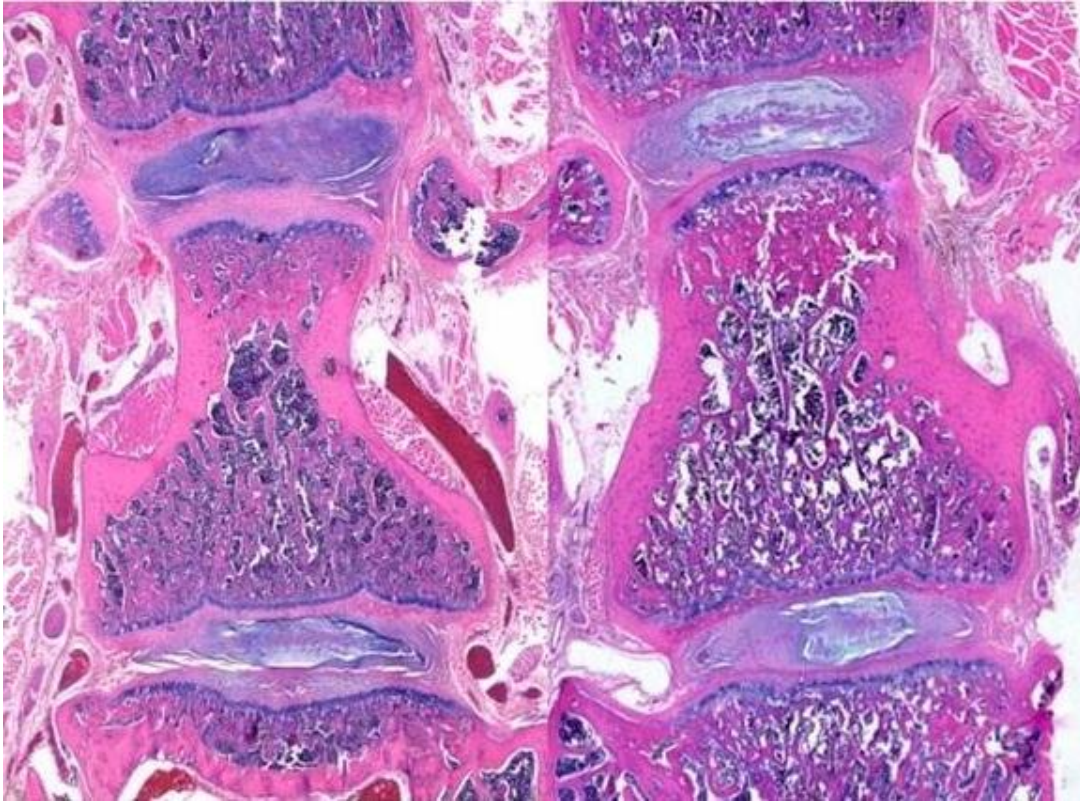


Fig. 62: Diagrama de cajas para la representación del ratio de longitud de lados del disco intervertebral caudal a la vértebra apical, en los grupos NITI y control. Véase como el ratio medio es mayor en el grupo control, siendo las diferencias con el grupo NITI estadísticamente significativas.

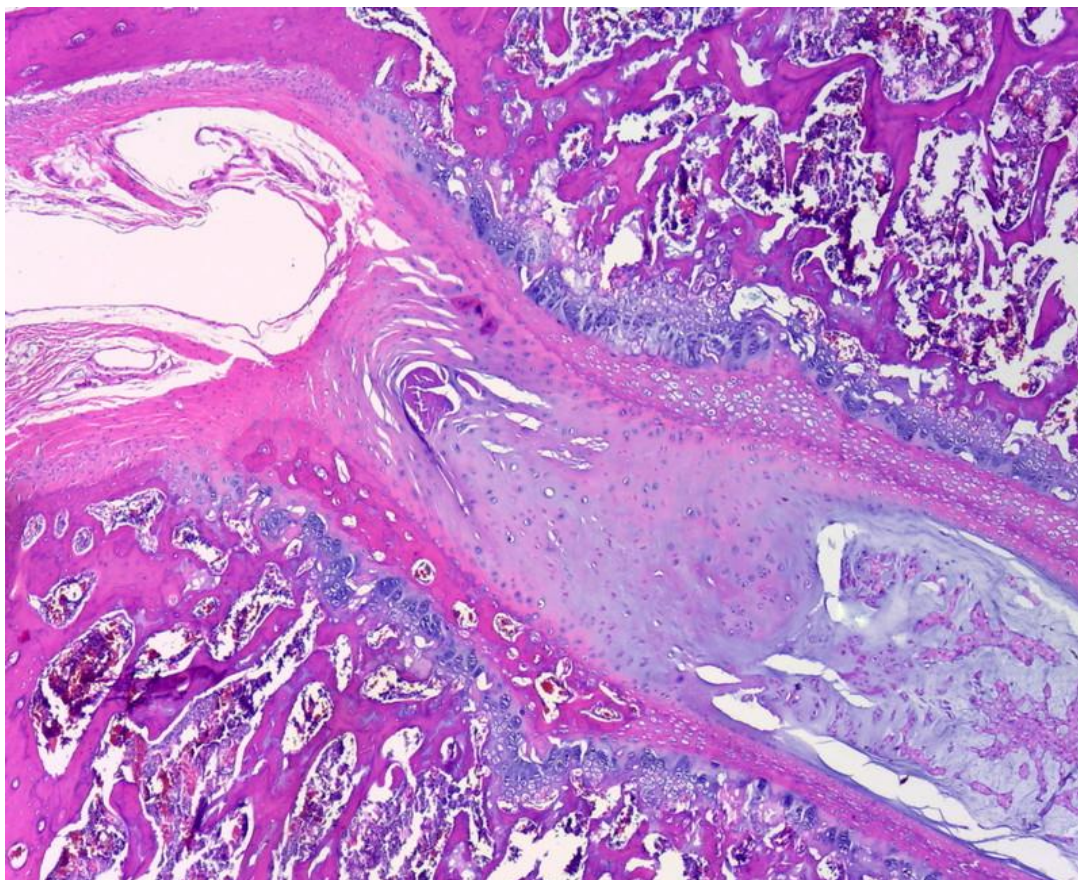
**Resultados histológicos complementarios:**

**Fig. 63:** Fotografías de dos cortes histológicos pertenecientes a la misma vértebra. La diferencia de anchura en la parte cefálica se debe a un efecto del corte al no ser perfectamente perpendicular al eje longitudinal mayor del cuerpo vertebral.

En la figura 63 se representan dos cortes histológicos de la misma vértebra. En la imagen de la izquierda se aprecia que el cuerpo tiene forma trapezoidal, bicóncavo, con un platillo vertebral cefálico mucho más pequeño que el caudal, con una longitud de lados similar, pero la anchura de ambos discos es muy diferente, el disco superior mide 2,5 mm de anchura y el disco inferior mide 3,2 mm. Esto no es más que un efecto del corte al no ser perfectamente paralelo al eje longitudinal mayor del cuerpo vertebral. El corte de la derecha pertenece a la misma vértebra, pero de una serie de cortes más adelante, donde se aprecia mayor anchura del cuerpo vertebral en la parte



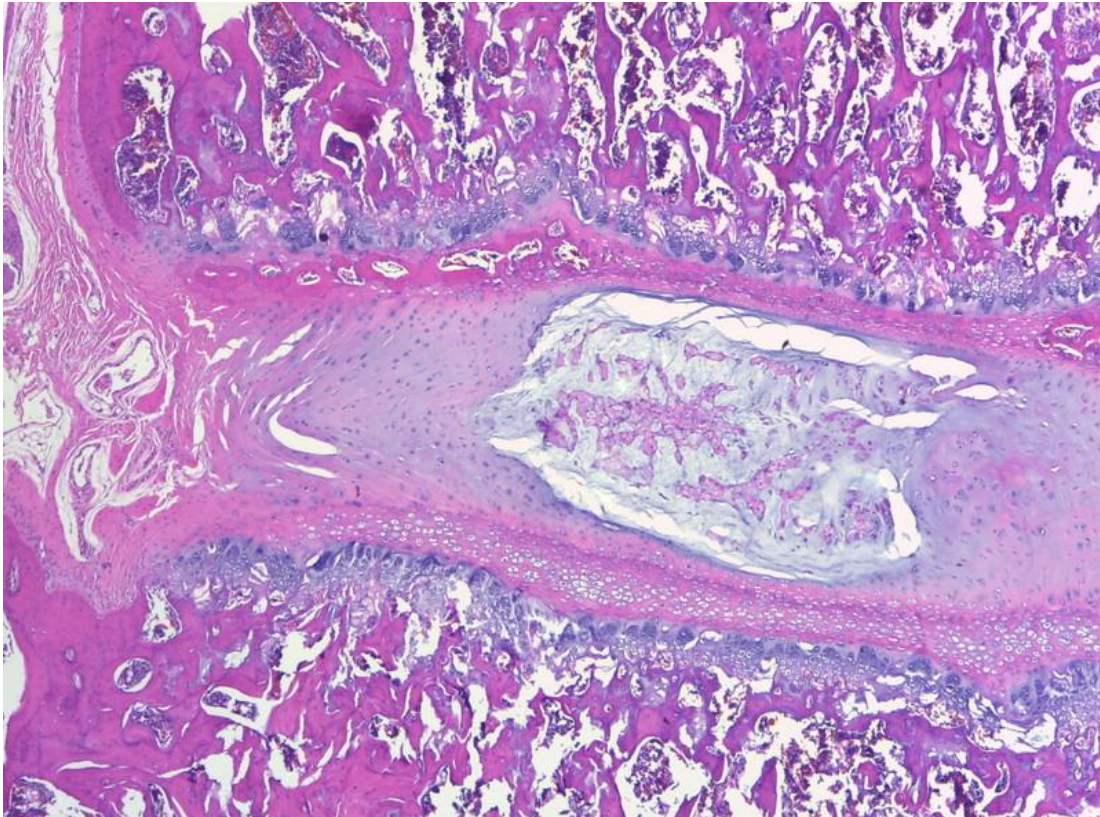
cefálica y una menor diferencia en la anchura de los discos y platillos vertebrales. Esto es representativo de la dificultad para conseguir un corte del cuerpo vertebral completamente paralelo al eje longitudinal mayor de la vértebra. Para minimizar este efecto usamos tres cortes de cada vértebra, según se especifica en material y métodos.



**Fig. 64:** Fotografía representativa de las diferentes formas de inserción del disco intervertebral en el cuerpo vertebral. En la zona central la unión se produce entre las fibras del cartílago del anillo fibroso y la placa vertebral cartilaginosa del cuerpo. En la parte lateral la unión del anillo fibroso se hace directamente en la parte osificada del cuerpo vertebral.

En la figura 64 se aprecian diferentes formas de inserción del disco al cuerpo vertebral. En la central del disco la unión entre se produce entre las fibras del cartílago del anillo fibroso y la placa vertebral cartilaginosa del cuerpo vertebral. En cambio, en la parte lateral de los discos como consecuencia de las fuerzas mecánicas

generadas durante la creación de la deformidad y su posterior corrección, la unión de las fibras cartilaginosas del anillo fibroso se produce directamente en la zona osificada del cuerpo vertebral.



**Fig. 65:** Fotografía de un disco intervertebral en el que se aprecian los típicos resquebrajamientos o lágrimas del anillo fibrosos.

En la figura 65 se puede apreciar los típicos resquebrajamientos o lágrimas que se producen en el fibrocartílago del anillo fibroso. Son artefactos del corte, pero indican las zonas donde se ha estado ejerciendo mayor presión durante la generación y posterior corrección de la deformidad.



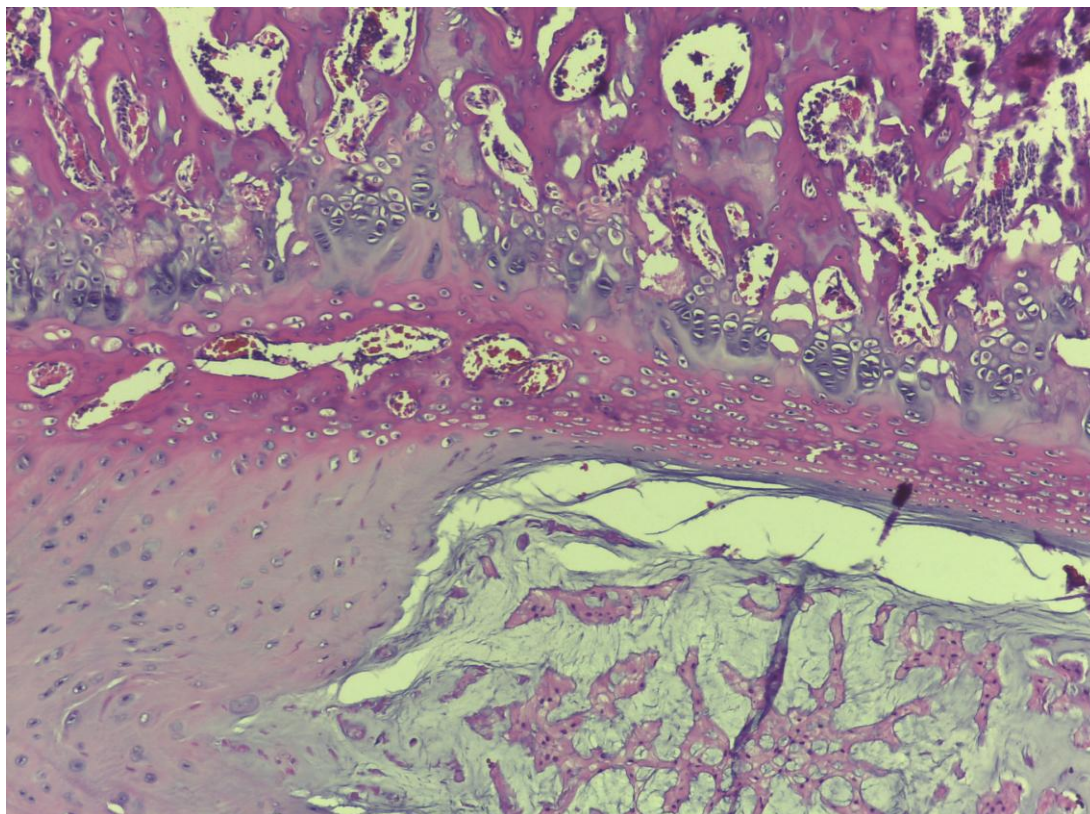


Fig. 66: Fotografía de una preparación histológica en la que se aprecia con buen detalle la diferenciación del cartílago de la placa terminal y del cartílago del anillo fibroso, a pesar de realizarse los cortes a 5 micras.

A pesar de haber realizado los cortes de los bloques a 5 micras (en lugar de 3 micras que es el grosor estándar), empleando un mayor tiempo de tinción de hematoxilina se obtiene un buen resultado para la diferenciación del cartílago de la placa terminal y del cartílago del anillo fibroso. Además, el detalle celular es de buena calidad. El motivo para no realizar los cortes al grosor estándar de 3 micras fue que muchos de los cortes se resquebrajaban, posiblemente por una descalcificación insuficiente. Al aumentar el grosor del corte puedes perder calidad de la imagen para la diferenciación de estructuras, pero en nuestros casos obtenemos buena calidad al aumentar el tiempo de tinción de hematoxilina.

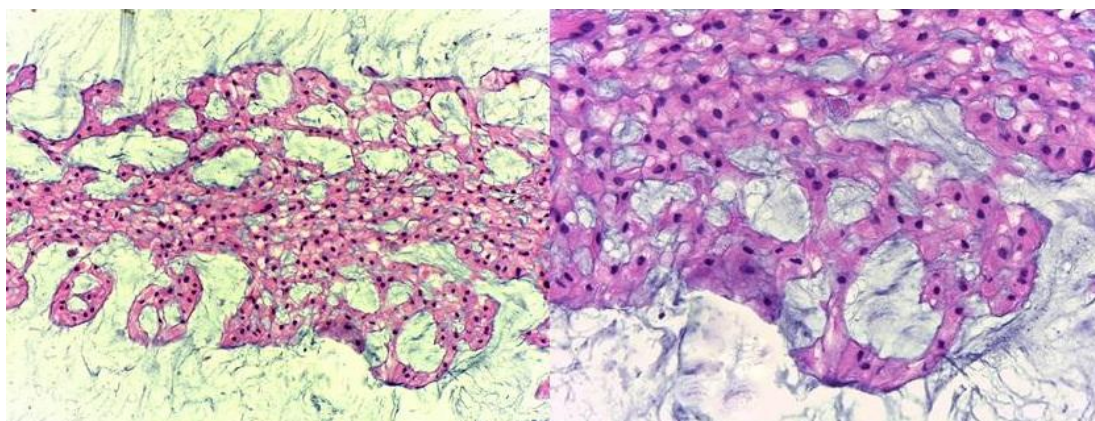


Fig. 67: Fotografía de una preparación histológica del núcleo pulposo del disco intervertebral.

En la figura 67 se aprecia con detalle los componentes del núcleo pulposo del disco intervertebral: las células fusilíforas y la sustancia fundamental amorfa producida por las propias células.

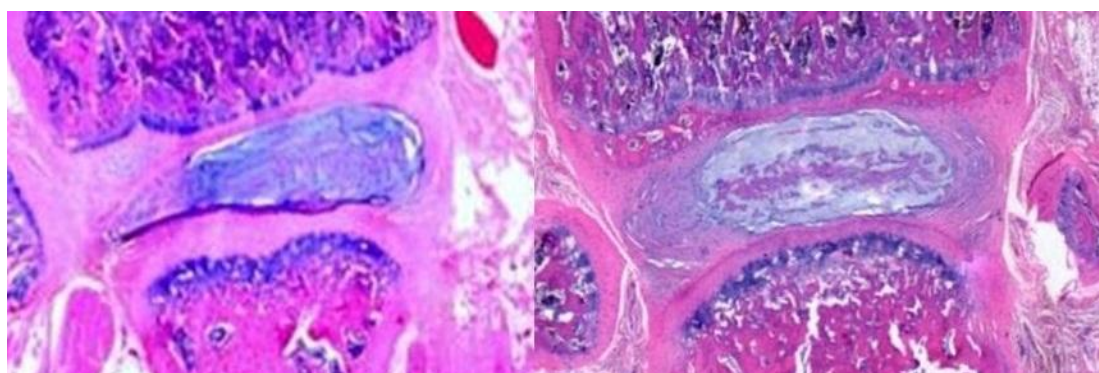


Fig. 68: Fotografía de dos preparaciones histológicas para destacar el desplazamiento del núcleo pulposo en el interior del anillo fibroso que tiene lugar al generar la escoliosis. La fotografía de la derecha corresponde a un animal del grupo NITI en la que se aprecia la reversibilidad del desplazamiento del núcleo pulposo tras corregir la deformidad.

En la figura 68 se puede apreciar el desplazamiento del núcleo pulposo en el interior del anillo fibroso tras la generación y corrección de la deformidad. En la

imagen de la izquierda se observa un desplazamiento del núcleo pulposo hacia convexidad de la deformidad, como consecuencia de las fuerzas de compresión generadas en la concavidad durante la fase de generación de la escoliosis. La imagen de la derecha pertenece a un animal del grupo NITI, donde tras la corrección de la deformidad se aprecia que el núcleo pulposo vuelve a su lugar anatómico en el centro del disco intervertebral.



## 6 DISCUSIÓN

### 6.1 EL ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN

En este estudio se han utilizado ratas de la raza Sprague-Dawley como animales de experimentación. Estos animales tienen una serie de ventajas con respecto a otras especies: bajo coste, fácil y amplia disponibilidad, fácil estabulación, y una amplia experiencia en el manejo de esta especie en los dos centros de estabulación que se han utilizado en este estudio, entre otras.

Además, la rata de la raza Sprague-Dawley fue el animal utilizado por Sarwark y cols (107) en sus estudios de generación experimental de escoliosis, que es el modelo base que hemos seguido en nuestro trabajo.

Las ratas, al igual que los ratones, tienen un patrón de crecimiento ideal para la metodología utilizada en este trabajo. El crecimiento longitudinal de estos roedores durante las primeras 9 semanas de vida es rápido, con una velocidad de crecimiento exponencial (172-174), que pasa a ser lineal a partir de la décima semana. A partir de las 16 semanas de vida el crecimiento longitudinal va disminuyendo aunque la ganancia de peso se mantendrá durante varios meses más. Ese patrón de crecimiento resulta muy útil en nuestro trabajo, pues nos interesa que durante ambas fases (de generación y de corrección de la deformidad) exista crecimiento en longitud para que progresivamente se vaya generando una escoliosis durante la primera fase y para que por la interacción del crecimiento con la fuerza correctora aplicada por el alambre de Nitinol la deformidad vaya disminuyendo durante la segunda fase.

En los trabajos experimentales publicados sobre escoliosis se han utilizado una gran variedad de animales: pollos (23,92-97), conejos (91,99-103), ratas y ratones (91-92,104-109), o animales de mayor tamaño como cabras, ovejas, corderos, terneros, vacas o perros (91,110-126). Una limitación del empleo de ratas es el

pequeño tamaño del animal y de sus estructuras vertebrales, así como la menor calidad y resistencia ósea que afectan negativamente a la evaluación de los implantes utilizados, especialmente para conseguir puntos de anclaje sólidos del implante a la columna vertebral o por la necesidad de utilizar implantes de un tamaño muy reducido.

Los animales de mayor tamaño (cerdos, cabras, ovejas...) también tienen sus limitaciones, fundamentalmente económicas y logísticas, aunque proporcionan una mejor aproximación a la anatomía y a la calidad ósea humanas que los animales pequeños.

En todos los modelos animales debemos ser muy cuidadosos a la hora de establecer analogías con el ser humano. En primer lugar la etiología de la escoliosis idiopática es desconocida, por lo que el verdadero modelado de la enfermedad es imposible. En segundo lugar las fuerzas que actúan en la columna de un animal cuadrúpedo son significativamente diferentes a aquellas que actúan en la columna del humano bípedo. Es llamativo el hecho de que la columna humana es menos estable rotacionalmente que la de animales cuadrúpedos por simples características biomecánicas, que la hacen más fácilmente vulnerable a la inducción de una deformidad rotacional progresiva. En los modelos experimentales habitualmente utilizados, al ser animales cuadrúpedos, predominan fuerzas que tienden a disminuir más que a aumentar esa tendencia rotacional. La lógica dicta que el equilibrio rotacional de la columna es más fácilmente perturbado en humanos que en otros animales vertebrados cuadrúpedos, lo que se traduce en que para crear una deformidad rotacional vertebral en cualquier animal no bípedo se requieren intervenciones mucho más agresivas de las que se necesitarían en el humano. Ello implica que en los modelos experimentales es necesario crear un importante desorden de base para la creación de la deformidad.



El número de animales utilizado en ambas fases del estudio se seleccionó en base a los resultados del estudio preliminar siguiendo las recomendaciones del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, demostrando ser tras el análisis de los resultados un número adecuado. La edad de los animales en el momento de la cirugía inicial de inducción de la deformidad fue consensuada con el Gabinete Veterinario de la Universidad Autónoma de Madrid, de forma que no fuimos autorizados a comenzar el estudio en animales de menos de 3 semanas de edad.

## 6.2 EL MODELO EXPERIMENTAL

El modelo de escoliosis experimental utilizado en nuestro trabajo se basa en el descrito por Sarwark y cols (107) en 1988. Ellos generaron curvas escolióticas derechas en 36 ratas de entre 15 y 21 días de edad al realizar una sutura desde el ángulo inferior de la escápula hasta la pelvis, en la base de la cola. Tras exponer la escápula pasaban la sutura por el polo inferior en dos ocasiones, ambos extremos de la sutura se pasaban subcutáneamente hasta la segunda incisión en la base de la cola. A nivel de la pelvis, ambos extremos se pasaban a través de la porción ligamentosa de la pelvis ipsilateral. Al tensar la sutura provocaban una escoliosis instantánea. Esta sutura se mantuvo durante periodos de 1 a 12 semanas, y tras este periodo la sutura se cortaba mediante una pequeña cirugía. Realizaban radiografías justo antes de la liberación de la sutura, tras la misma, y semanalmente hasta las 15 semanas. Este grupo observó que el tiempo mínimo de sutura para obtener una escoliosis permanente era de 6 semanas, pero que el periodo óptimo para conseguir una escoliosis estable con cambios estructurales tras liberar la sutura era de 8 semanas.

Durante la fase de estudios preliminares, reproducimos el modelo experimental descrito por Sarwark y cols (107), pero obtuvimos una tasa muy elevada de fracasos; aproximadamente en el 50% de ratas fracasaba la producción de una escoliosis

debido a un fenómeno de “cut-out” por la sutura, tanto a nivel escapular como pélvico, por lo que se perdía el efecto deformante de la misma.

En un intento de reducir el número de fracasos modificamos el modelo experimental: el anclaje de la escápula se realizó mediante un punto de sutura doble en el ángulo inferior de la escápula y pasábamos nuevamente el extremo de la sutura con aguja por el cuello de la escápula, de forma que con ello se consigue abrazar toda la escápula dificultando que la sutura pueda cortar el hueso y por tanto, perder el anclaje. A nivel pélvico, la modificación consistió en dar un punto doble rodeando completamente la articulación sacroiliaca, con lo cual, la resistencia al “cut-out” es mayor. Esta modificación de la técnica resultó ser eficaz, pues nuestra incidencia de fracaso por cut-out fue menor del 10%.

Una gran ventaja del modelo experimental que hemos utilizado es que no viola ni altera de forma directa la columna vertebral. La intervención quirúrgica de la primera fase se realiza en la línea que va desde el ángulo inferior de la escápula hasta la articulación sacroiliaca, con lo que no se daña ni la musculatura paravertebral ni las estructuras vertebrales. Entre los métodos que otros autores han utilizado para generar la deformidad destacan la resección de tejidos blandos o costillas (54,90,100-102,150,151), la inmovilización de la columna mediante un fijador externo anclado en las propias vértebras (98), o el daño directo de la placa de crecimiento vertebral (112,113,118). El método más empleado en animales de mayor tamaño es la realización de una sutura entre dos vértebras, con anclaje directo en los cuerpos vertebrales mediante tornillos pediculares, asociado a la sutura de costillas del lado cóncavo junto con resección de costillas del lado convexo (55,87,117,175,176). A pesar de la ingenuidad de los diferentes métodos, en todos ellos se produce un daño directo a alguna estructura vertebral y por tanto, un importante desorden de base. En nuestro método no producimos una perturbación iatrogénica directa de la columna vertebral o de la musculatura paravertebral, lo que nos proporciona un marco más

razonable o más ideal para el estudio de la columna con deformidad en crecimiento y para evaluar posteriormente la eficacia de técnicas de corrección de la deformidad.

Un problema con el que nos encontramos durante la fase de corrección de la deformidad fue la búsqueda de puntos de anclaje a la columna vertebral de la rata, con la intención de poder implantar un alambre flexible a lo largo de la misma. Dado que el alambre de Nitinol que hemos utilizado es un producto comercializado para uso en los tratamientos de ortodoncia, decidimos probar inicialmente con la colocación de brackets metálicos de ortodoncia Ovation® (Laboratorios Dentsply GAC International) sobre las láminas de las vértebras límites y vértebra apical. Para ello, una vez retirados todos los tejidos bandos sobre las vértebras de interés, con la superficie bien seca, aplicamos adhesivo fotopolimerizable Transbond® (Laboratorios 3M Uniteck) sobre la superficie de apófisis espinosa, lámina y apófisis transversa; y sobre este adhesivo colocábamos los brackets. Esta forma de anclaje resultó fallida dado que cuando los animales se recuperaban de la anestesia, con el movimiento de la columna, los brackets se despegaban.

En un segundo intento decidimos utilizar agujas de Kirschner roscadas de 0,8 mm, simulando los pines de un fijador externo sobre los cuales se anclaría el alambre con memoria de forma. Estas agujas se implantaban en apófisis mastoides, ala sacra y pedículo de T11, en el lado izquierdo, en animales sanos de dos meses de edad. El anclaje a nivel de mastoides y ala sacra permitía aplicar fuerzas considerables sobre el mismo. En cambio, el anclaje a nivel pedicular era frágil y debido a la localización extrapedicular-intracanal provocó una lesión medular completa en los dos animales utilizados.

En el tercer intento para buscar un anclaje sólido desarrollamos el método que ha sido utilizado en este trabajo. Para ello, realizamos dos agujeros en las apófisis espinosas de las dos últimas vértebras límites inferiores y en dos vértebras a nivel del ápex de la deformidad con la ayuda de un microtaladro, a través de los cuales se

pasaba un alambre de ortodoncia de acero inoxidable de 0,2 mm de diámetro para fijar el alambre de Nitinol (figura 33, pág. 90). La realización de agujeros en las apófisis espinosas de las vértebras límites superiores era imposible debido a que estas apófisis son muy finas por lo que se rompían fácilmente durante la perforación. En el límite superior de la deformidad se utilizó el mismo alambre de acero inoxidable para hacer una lazada entre la apófisis transversa y la apófisis espinosa en dos vértebras consecutivas, generando un túnel por el cual se introduce el alambre de Nitinol. Una vez que el alambre con memoria de forma se pasa por todos los anclajes, los alambres de acero se aprietan para asegurar la estabilización del alambre de Nitinol a la columna vertebral (figura 34, pág. 91). Es muy importante no apretar excesivamente ambos alambres para permitir el deslizamiento del alambre de Nitinol sobre los puntos de anclaje. Si hubiésemos utilizado animales de mayor tamaño (cerdos, cabras, corderos...) la consecución de puntos de anclaje sólidos a la columna no hubiese sido un problema, pues son muchos los autores (86,115-117,119,121,122) que lo han conseguido con tornillos pediculares similares a los usados en la práctica clínica diaria.

Este método de anclaje presenta la ventaja de que sólo hacemos una disección subperióstica de la columna vertebral en los puntos de anclaje, es decir, en las dos vértebras límites superior, en las dos vértebras apicales y en las dos vértebras límites inferiores, por lo que se respeta el resto de la columna vertebral para evitar la artrodesis espontánea de la misma. Esta filosofía de desperiostización sólo a nivel de los puntos de anclaje se sigue actualmente en la práctica clínica diaria cuando se procede a la colocación de barras de crecimiento, pues el anclaje se consigue mediante tornillos pediculares o ganchos que necesitan una pequeña desperiostización vertebral, pero las barras se colocan a nivel subfascial o subcutáneo sin necesidad de despegar toda la musculatura de las vértebras para evitar la fusión espontánea de la columna (72,74).

La elección de los tiempos de duración de cada fase se eligió teniendo en cuenta dos factores. El primero fueron los resultados obtenidos por el grupo de Sarwark (107), pues desarrollaron un método experimental similar al utilizado en nuestro ensayo y establecieron que el periodo mínimo de sutura para conseguir una curva permanente era de 6 semanas, y que el periodo óptimo para producir curvas estables era de 8 semanas, aunque observó que tras la liberación de la sutura se producía una mínima corrección de la deformidad. El segundo factor fue el patrón de crecimiento de la rata Sprague-Dawley y la seguridad del animal, pues necesitábamos que existiera crecimiento durante la fase de generación de la escoliosis, pero también un crecimiento residual tras la liberación de la sutura e implantación del alambre con memoria de forma que pudiera favorecer la corrección de la deformidad, es decir, que pudiésemos conseguir un crecimiento guiado por el alambre de Nitinol.

Como se ha descrito anteriormente, el crecimiento longitudinal de estos roedores durante las primeras 9 semanas de vida es rápido, con una velocidad de crecimiento exponencial (172-174), que pasa a ser lineal a partir de la décima semana; y a partir de la semana dieciseisava el crecimiento longitudinal comienza a enlentecerse, aunque la ganancia de peso se mantendrá varios meses más. Este patrón de crecimiento nos resulta muy favorable para los tiempos de cada fase elegidos en nuestro ensayo, pues comenzamos a experimentar con los animales a las 3 semanas de vida, con una primera fase de 8 semanas de duración y una segunda fase de 2 semanas de duración, acabando nuestro ensayo con animales de 13 semanas de edad, por lo que tenemos crecimiento en longitud de los animales en todo momento. Este crecimiento permitirá la generación de la deformidad en la primera fase y favorecerá la corrección de la deformidad durante la segunda por interacción con la fuerza correctora del alambre con memoria de forma.

El inicio de la experimentación con animales de 3 semanas de edad (animales machos entre 20 y 22 días de edad) se decidió por recomendación del Gabinete Veterinario de la Universidad Autónoma de Madrid, pues haber comenzado antes

hubiese obligado a colocar la camada de ratas junto con la madre tras la primera cirugía y ella podría haber provocado la dehiscencia de las heridas al lamer las heridas de sus crías. La duración de la fase de corrección se decidió en función de los resultados obtenidos en la fase preliminar, pues vimos que 2 semanas era un tiempo más que suficiente para demostrar nuestra hipótesis y observar diferencias claramente significativas entre ambos grupos.

Desgraciadamente, todos los modelos animales de escoliosis (128,129), por ser cuadrúpedos, están sometidos a fuerzas que tienen a disminuir más que aumentar la esa tendencia rotacional. La ausencia de un modelo animal que biomecánicamente asemeje a la condición de carga de la columna vertebral humana es el mayor inconveniente en investigación de escoliosis (130,131). Lo ideal sería la utilización de animales bípedos, pero la ausencia de un modelo experimental reproducible y fundamentalmente, la inviabilidad económica y logística nos ha hecho imposible la utilización de los mismos en nuestro ensayo. Con el modelo experimental utilizado en nuestro estudio conseguimos generar escoliosis en ratas que presentan muchas similitudes con la escoliosis idiopática del humano, una deformidad tridimensional con curvatura en el plano coronal y sagital, rotación axial de las vértebras, acúñamiento vertebral a nivel de ápex y progresión durante el crecimiento.

### **6.3 GENERACIÓN DE LA DEFORMIDAD MEDIANTE LA REALIZACIÓN DE UNA SUTURA ASIMÉTRICA ENTRE ESCÁPULA Y PELVIS.**

Durante la fase de generación de la deformidad todas las ratas excepto tres desarrollan una cifoescoliosis toracolumbar dextroconvexa de una magnitud significativa de forma gradual y progresiva, asociada a una curva cervicotorácica proximal compensatoria y a un importante desequilibrio coronal. Como se expresa en

la tabla 2 (pág. 113), el valor medio de la curva principal tras realizar la sutura asimétrica fue de 35,5 grados, que progresó hasta 81,5 grados a las 8 semanas. Todas las ratas presentaban una columna recta al inicio del estudio.

Como es lógico, los 35,5 grados de media que se obtienen tras la cirugía inicial se deben a la tensión que se le da a la sutura, pues a mayor tensión dada, mayor es la tracción que la sutura realiza sobre escápula y pelvis izquierdas, y por tanto, mayor el arqueamiento lateral de la columna. No utilizamos ningún método para medir la tensión aplicada a la sutura, pues no encontramos un método viable y reproducible. Para intentar conseguir una tensión homogénea en todos los animales fuimos muy cuidadosos a la hora de anudar la sutura. Si analizamos el valor angular de la escoliosis en los grupos NITI y control observamos que son homogéneos en ambos grupos, con valores medios (37,22 Vs 33,78) e intervalos de confianza (30,60-43,84 Vs 27,02-40,53) bastante parecidos, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p$  U Mann-Whitney= 0,342).

Durante las 8 semanas que se mantuvo la sutura la deformidad progresó una media de 46 grados. Esta progresión se produce por la incurvación gradual de la columna vertebral en unos animales en crecimiento que tienen una limitación asimétrica del mismo. La sutura realizada entre escápula y pelvis izquierdas supone una limitación al crecimiento longitudinal del animal; dado que esta sutura sólo está en el lado izquierdo, con el crecimiento longitudinal del animal la columna vertebral se irá doblando y se irá generando una escoliosis progresiva con su correspondiente curva compensatoria.

Al analizar el plano sagital observamos que el valor medio de la cifosis toracolumbar preoperatoria fue de 47 grados, que progresó hasta 57,5 grados tras realizar la sutura y hasta los 98 grados a las ocho semanas. De la misma manera que para la escoliosis en el plano coronal, la progresión inicial de 10,5 grados tras realizar la sutura se debe a la tensión aplicada a la misma. Ello se debe a que el segmento de

columna vertebral englobado entre escápulas y pelvis está en cifosis, con el ápex en una situación posterior a la sutura; de tal forma que al tensar la sutura se tracciona de los puntos de anclaje y se incrementa la cifosis. La progresión de poco más de 40 grados que ocurre durante el seguimiento se debe al crecimiento de la columna vertebral en longitud cuando existe una restricción al crecimiento anterior debido a la sutura.

Como se discute en el punto anterior, la mayor parte de los métodos para la generación de escoliosis experimental utilizan anclajes en elementos de la propia columna vertebral. Nuestro método presenta la ventaja de que no viola ni altera de forma directa la columna, por lo que estamos ante un marco más ideal para el estudio de la misma. Por el contrario, esto mismo podría ser un inconveniente ya que al realizarse un anclaje entre escápula y pelvis del lado izquierdo y al existir una movilidad relativa entre los puntos de anclaje y la columna (especialmente a nivel de escápula con columna), la transmisión de la tensión ejercida por la sutura a la columna vertebral podría atenuarse traduciéndose en una menor capacidad para generar la deformidad.

En el trabajo que hemos tomado como referencia (107) para desarrollar nuestro modelo experimental, Sarwark y cols realizan una sutura entre escápula y pelvis izquierdas en ratas jóvenes que la mantiene durante diferentes tiempos para analizar la irreversibilidad de la escoliosis generada tras cortar la sutura. Observan que la curva generada permanece a lo largo del seguimiento en aquellos animales en los que la sutura se mantuvo más de 6 u 8 semanas y que la curva generada será mayor cuanto más tiempo estén con la sutura, pero no aportan información sobre la progresividad en la magnitud de la escoliosis generada mientras se mantuvo la sutura.

Liu y cols (177) realizaron un trabajo para generar escoliosis en ratas bípedas. Para ello, primero amputaron los miembros anteriores y la cola a ratas Wistar de 4 semanas de edad y colocaron la alimentación lo suficientemente elevada en la jaula



como para que la rata tuviese que erguirse para llegar a ella; posteriormente realizaron una sutura desde la escápula izquierda hasta el iliaco contralateral. Obtuvieron una curva inicial tras la sutura de 15 grados de media que progresó en ocho semanas hasta 39 grados. Tras liberar la sutura la curva disminuyó a 30 grados de media en dos semanas. Comparativamente con otro grupo de ratas a las que se les realizó la misma sutura pero que eran cuadrúpedas, en el grupo de ratas bípedas se consiguió generar una curva significativamente mayor, con mayor progresión y menor tendencia a remitir tras cortar la sutura. En este trabajo obtienen unas curvas más leves que en nuestro trabajo, posiblemente porque la tensión aplicada a la sutura fue menor, pues en el postoperatorio inmediato obtienen sólo una curva de 15 grados, mientras que el valor medio en nuestro trabajo fue de 35 grados. Los resultados de Liu y cols (177) apoyan la crítica a los modelos experimentales de escoliosis en animales cuadrúpedos, pues la columna en estos animales tiene una mayor estabilidad rotacional y, por tanto, menor tendencia a progresar.

Otros trabajos realizados en animales de mayor tamaño no han conseguido generar deformidades tan graves como en nuestro trabajo. Kallemeier y cols (101) en un trabajo en conejos New Zealand de 7 semanas de edad, mediante la realización de una sutura asimétrica entre escápula y pelvis que mantenían durante 2 meses consiguieron curvas de 62 grados de media que se reducían a 43 grados tras cortar la sutura. En aquellos casos en los que la curva generada fue menor de 45 grados la corrección espontánea tras la liberación de la sutura fue mucho mayor. En minicerdos de la raza Yorkshire, Schwab y cols (178), consiguieron crear curvas de 55 grados de media tras 11 semanas de sutura asimétrica con un ligamento sintético anclado a las vértebras mediante tornillos pediculares, siendo el valor medio del ángulo de Cobb tras la cirugía de 25 grados, obteniendo por tanto, una progresión de sólo 30 grados en 11 semanas. Al igual que en otros trabajos desarrollados en cabras (55, 116, 117), en el plano sagital se genera una lordosis progresiva en el segmento incluido en la sutura. Resultados similares han sido obtenidos en cerdos por otros autores (175).

El grupo de Braun y cols (55, 116) ha trabajado ampliamente con cabras. Implantando una barra anclada con tornillos pediculares a los extremos de la columna torácica de cabras hispánicas de 8 semanas de edad, junto con la resección de las costillas en el lado convexo y la realización de una sutura entre las costillas del lado cóncavo, conseguían una escoliosis media de 55,4 grados que en 8 semanas progresó a 74,4 grados de media. Por tanto, sólo consiguieron una progresión de 19 grados en dos semanas. En cambio, la progresión de la lordosis fue más llamativa, desde -18 grados tras la implantación de la barra hasta -41 grados a las dos semanas. Analizando estos trabajos de Braun y cols (116,117), se deduce que son mucho más agresivos a la hora de implantar la barra para conseguir una escoliosis instantánea muy significativa, pero que durante el periodo de seguimiento la progresión de la deformidad es menor.

Y si analizamos estudios realizados en animales aún de mayor tamaño, como los terneros, en los que se realiza una sutura entre vértebras torácicas con un cable de acero, la deformidad generada es todavía menor. Newton y cols (122) consiguieron generar curvas de sólo 11,6 grados de media tras un periodo de sutura con cable de acero de 12 semanas en terneros de 4 semanas de edad.

#### **6.4 CORRECCIÓN GRADUAL DE LA DEFORMIDAD CON LA IMPLANTACIÓN DEL ALAMBRE CON MEMORIA DE FORMA**

En la práctica clínica diaria, el tratamiento quirúrgico de la escoliosis consigue una corrección instantánea de la deformidad mediante una serie de maniobras realizadas por el cirujano con la ayuda de la instrumentación vertebral. Esas maniobras y la corrección instantánea de las deformidades vertebrales durante los procedimientos de fusión vertebral tienen riesgo de lesión neurológica (180-183),

generalmente por isquemia medular o por daño directo de los implantes. Otro inconveniente de las técnicas convencionales es la fusión de la columna vertebral, que puede llevar a una limitación del crecimiento de la columna vertebral y del tórax, lo que impacta negativamente en la talla final del paciente y en el desarrollo pulmonar (4-7), así como a la eliminación de la movilidad del segmento fusionado que posiblemente suponga un incremento del riesgo de degeneración del segmento adyacente (184-186). Con la aplicación de los metales inteligentes, gracias a sus propiedades de superelasticidad y memoria de forma, se abre una nueva modalidad de corrección gradual de las deformidades vertebrales: una corrección progresiva y guiada, en la que la barra con memoria de forma actúa como un elemento de corrección a lo largo del tiempo.

En este trabajo, durante la fase de corrección las ratas del grupo NITI demostraron mayor corrección global de la cifoescoliosis que las ratas del grupo control. Tras la aleatorización de los animales, el grado de cifoescoliosis en ambos grupos era homogéneo y no existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En el grupo NITI se produjo una reducción de casi 71 grados en la curva principal tras dos semanas de tratamiento, mientras que en el grupo control fue de solo 29,7 grados. Un aspecto a destacar es que la mayor parte de la corrección espontánea que ocurre en el grupo control ocurre tras cortar la sutura (de 80 grados a 60,22 grados de media), permaneciendo relativamente estable a lo largo del seguimiento, con una corrección menor de 6 grados en 2 semanas, lo que indica que la escoliosis generada es una deformidad estructurada.

Destaca que la corrección obtenida con el alambre de Nitinol es gradual y progresiva a lo largo del tiempo. Aunque no tenemos evidencia científica, pensamos que con una corrección lenta y gradual de la deformidad a lo largo del tiempo se evitaría, o por lo menos, se reduciría la probabilidad de lesión medular secundaria a isquemia y de arrancamiento de implantes que ocurre durante la corrección instantánea de las deformidades vertebrales.

Encontramos diversas críticas a esta modalidad de tratamiento ante una hipotética aplicación futura en el humano. La primera es la magnitud de la fuerza que la barra debe aplicar sobre la columna vertebral, ¿cuál es la fuerza ideal para la corrección de una escoliosis en el humano?, o ¿cuál es la velocidad de corrección ideal? No podemos responder a esta pregunta, para ello serán necesarios múltiples estudios en el futuro pues seguramente no será igual la fuerza necesaria en una escoliosis de inicio precoz en un niño de 4 años que en una escoliosis idiopática en una niña de 14 años.

Otra crítica es que ante una situación de lesión medular durante la corrección no podemos controlar externamente la activación de la barra de Nitinol. Tenemos que recordar que para activar el Nitinol (cambiar de fase martensita a fase austenita), tiene que superar una determinada temperatura, y del mismo modo puede pasar a la fase inactiva (martensita) cuando se somete a baja temperatura. Estas temperaturas de transición van a depender del porcentaje de níquel y titanio en cada compuesto de Nitinol. Las barras de Nitinol que se han utilizado en animales grandes o incluso en humanos (9,166,168-171) tienen temperaturas de transición de 0°C y 45°C respectivamente, es decir, pasan a fase inactiva cuando bajan de 0°C y a fase activa cuando superan los 45°C. Para una potencial aplicación en el humano con seguridad sería necesario crear un método para bajar la temperatura de la barra de NITI por debajo de 0°C ante una hipotética necesidad urgente de inactivar la barra, como puede ser una lesión neurológica secundaria a la corrección de la deformidad.

Analizando el plano sagital, las ratas del grupo NITI demostraron una mayor corrección de la cifosis que las ratas del grupo control. La cifosis toracolumbar en el primer grupo pasó de 96,3 grados de media al inicio a 75,3 grados tras la cirugía correctora y a 51,7 grados de media tras las dos semanas de seguimiento. Las ratas del grupo control demostraron menor corrección, desde 99 grados de media en el preoperatorio, a 83 grados tras cortar la sutura y a 71,1 grados de media a las dos semanas. A pesar de que las diferencias fueron estadísticamente significativas

podemos observar como la corrección del plano sagital comparativamente entre ambos grupos no es tan llamativa como la corrección del plano coronal. Las diferencias entre ambos grupos son de mayor magnitud para la corrección de la escoliosis. Esta observación nos lleva a pensar que para la corrección del plano sagital sería necesario aplicar fuerzas mayores que para corregir el plano coronal, aunque será necesario realizar futuras investigaciones para confirmar esta observación.

Al generar la deformidad cifoescoliótica mediante la sutura asimétrica se va induciendo el desarrollo de curvas compensatorias, es decir, una contracurva cervicotorácica en sentido opuesto a curva principal toracolumbar y una lordosis cervicotorácica opuesta a la cifosis toracolumbar principal, en un intento de mantener el equilibrio en ambos planos. Al analizar los datos se observa que durante la fase inicial de generación de la deformidad, ambas curvas compensatorias van aumentando gradualmente del mismo modo que lo hacen las curvas principales. Durante la fase de corrección de las curvas principales se produce también una corrección gradual de las curvas compensatorias, siendo esta corrección significativamente mayor en los animales del grupo NITI que en los del grupo control. Esta sincronía entre curva principal y curva compensatoria en ambos planos también se observa en la clínica humana, de modo que cuando en un adolescente incrementa el valor de su escoliosis también incrementa la curva compensatoria, en un intento de mantener un equilibrio coronal neutro (187-188). Actualmente, en la práctica clínica diaria, se le da mucha importancia a la fusión selectiva de las curvas estructuradas; mientras algunos cirujanos piensan que una columna más rígida y recta proporciona resultados mejores y más predecibles, otros creen que es mejor una columna más móvil aunque menos recta. Este aspecto es un punto crucial en el tratamiento quirúrgico de la escoliosis, especialmente en pacientes jóvenes debido al efecto negativo de la masa de fusión en los segmentos adyacentes a lo largo de los años (189). Hoy día, la mayor parte de los cirujanos tienden a realizar exclusivamente una fusión selectiva de aquellas curvas estructurales, aunque la corrección conseguida sea menor pero con la ventaja de evitar fusiones largas. Son muchos los trabajos que han

demostrado resultados satisfactorios con la corrección y fusión selectiva de las curvas estructuradas (190-193), que lleva a una corrección parcial espontánea de la curva compensatoria. Este hecho también lo hemos observado en nuestro trabajo, durante la fase de tratamiento sólo hemos actuado sobre la curva principal toracolumbar, de forma que al producirse una corrección gradual de la curva principal también se ha producido una corrección parcial de la curva compensatoria proximal.

Analizando los cambios en la distancia T1-S1, llama la atención que durante la fase de corrección de la deformidad las ratas del grupo NITI experimentaron un mayor incremento de la misma (20,5 mm) que las ratas del grupo control (12,11 mm), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,275$ ). Este incremento se produce en su mayor parte tras la cirugía correctora, mostrando un incremento lentamente progresivo durante el seguimiento. En un trabajo realizado en nuestro hospital (194) sobre los resultados de las barras de crecimiento en pacientes con escoliosis de inicio precoz observamos un incremento gradual de la distancia T1-S1 en todos los pacientes a lo largo del seguimiento, resultado del crecimiento de la columna vertebral. Destaca el hecho de que tras la cirugía correctora inicial se produce un incremento llamativo de la distancia T1-S1, este incremento es el resultado de la corrección inicial de la deformidad, de forma que al reducirse el ángulo de Cobb la columna vertebral se endereza y, por tanto, aumenta la distancia T1-S1; durante el seguimiento la distancia T1-S1 sigue incrementando pero ya de forma independiente al valor angular de la deformidad, dado que el valor del ángulo de Cobb se mantiene estable o incluso tiende a incrementar. En esta segunda fase el incremento de la distancia T1-S1 se debe al crecimiento longitudinal de la columna. Resultados similares han sido obtenidos también por otros autores que han analizado el efecto del tratamiento con barras de crecimiento en niños con escoliosis de inicio precoz (72,74, 195,196).

En el análisis del equilibrio coronal hablamos de la relación de C7 con la línea vertical sacra, es decir, la distancia más corta desde el centro del cuerpo vertebral de

C7 a la línea imaginaria prolongación de la línea media sacra que pasa por el centro del sacro y que es perpendicular a la superficie cefálica del sacro. Durante la fase de generación de la deformidad el desequilibrio coronal va incrementando gradualmente de la misma forma que la escoliosis generada. Durante la fase de corrección de la deformidad las ratas del grupo NITI demostraron un menor desequilibrio coronal que las ratas del grupo control ( $p=0,021$ ).

Un comportamiento similar tiene el ángulo escápulo-pélvico, parámetro que usamos para referirnos al valor del ángulo claviclar que se utiliza en la práctica clínica; dado que las ratas no son animales bípedos no podemos analizar el ángulo claviclar de forma aislada. El ángulo claviclar es el valor del ángulo formado por una línea tangencial a la parte más alta de ambas clavículas con una línea horizontal. Este parámetro tiene sentido cuando se mide en radiografías realizadas en bipedestación. En nuestro trabajo, al utilizar animales cuadrúpedos que están anestesiados y radiografías realizadas en decúbito, hemos sustituido el ángulo claviclar por el ángulo escapulopélvico que expresa la relación entre la línea que pasa por ambas apófisis coracoides de ambas clavículas con la línea que pasa por el punto más cefálico de ambas crestas iliacas. Durante la fase de generación de la deformidad el ángulo escapulopélvico fue incrementando en ambos grupos, sin existir diferencias estadísticamente significativas. Durante la fase de corrección, tras la cirugía se produjo una reducción inicial muy aguda y una reducción más lenta durante el seguimiento posterior, siendo más llamativa en el grupo NITI, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a partir de la semana de seguimiento. A diferencia de lo que ocurre con el valor angular de la escoliosis en el grupo control, que tras una reducción inicial tras cortar la sutura experimenta una mínima disminución a lo largo del seguimiento, el ángulo escapulopélvico continúa disminuyendo de forma significativa a lo largo de todo el seguimiento. Pensamos que esta mayor reducción del ángulo escapulopélvico pudiera deberse a un intento de compensación de la escoliosis residual, debido a la ausencia de la sutura que provocó

esta asimetría y a la movilidad relativa existente entre escápulas y columna vertebral, en un intento de mejorar la biomecánica de la marcha de la rata.

El otro parámetro analizado, la relación entre la distancia escápula-pelvis de los lados convexo y cóncavo tiene un comportamiento similar al ángulo escapulopélvico ya que está en relación directa con el mismo.

Si analizamos la bibliografía existente sobre la utilización de barras de Nitinol para la corrección de deformidades vertebrales existen pocos trabajos que informen sobre la gradualidad de la corrección. Lu y cols (165) implantaron barras de Nitinol en 26 pacientes con escoliosis y obtuvieron una buena corrección inmediata de la deformidad sin complicaciones (de 53,6 grados de media en el preoperatorio a 25,8 grados de media en el postoperatorio inmediato), pero no describen si acontecieron cambios posteriores a la cirugía. En otros estudios realizados en animales, Sanders (166) y Matsumoto (167) consiguen una corrección instantánea de la deformidad previamente generada, en algunos casos con desanclajes de los implantes debido a la gran fuerza aplicada, pero no analizan la evolución de la curva en el postoperatorio. Ambos trabajos fueron realizados en una muestra muy pequeña de animales (n=6) sin establecer un grupo control, y probablemente la escoliosis generada era poco estructurada con tendencia a resolverse espontáneamente dado que la fase de generación de la escoliosis fue de sólo 6 semanas.

Existen dos trabajos que van en sentido inverso, es decir, generan una escoliosis en animales sanos mediante la implantación de una barra de Nitinol con forma curvada y que tienen seguimiento posterior a la cirugía. Wever y cols (168) implantaron una barra de Nitinol con forma curva en seis cerdos sanos, obteniendo una escoliosis de 40 grados en el postoperatorio inmediato, tras activar la barra, que se mantenía constante a los 3 meses de seguimiento. Newton y cols (169) utilizaron 20 minicerdos de la raza Yucatan para implantar barras de Nitinol con una curvatura predefinida de 80 grados, comparando montajes de barra simple con montajes de



barra bilateral, bloqueando o no el anclaje de la barra a los tornillos pediculares. Al calentar la barra obtuvieron curvas instantáneas similares en ambos tipos de montaje. Durante el seguimiento posterior a la implantación de las barras durante 2 semanas se observa un modesto incremento de la deformidad de forma gradual en todos los grupos, siendo estadísticamente significativo solamente durante la primera semana postoperatoria.

Por tanto, podemos decir que la originalidad de nuestro trabajo es la progresividad y gradualidad en la corrección de una deformidad previamente generada. Analizamos los cambios en las radiografías de la columna vertebral de los animales en diferentes momentos tras la cirugía. A diferencia de otros trabajos, primero generamos una deformidad para posteriormente corregirla mediante la aplicación de un alambre con memoria de forma, y analizamos no sólo la corrección instantánea tras la cirugía sino el efecto en el tiempo de la aplicación de una fuerza permanente a una estructura con comportamiento plástico.

## **6.5 CAMBIOS HISTOLÓGICOS TRAS LA GENERACIÓN Y POSTERIOR CORRECCIÓN DE LA ESCOLIOSIS**

La escoliosis se caracteriza por un acúñamiento asimétrico de las vértebras y de los discos intervertebrales aproximadamente en iguales proporciones (197). Se piensa que la patomecánica de la deformidad vertebral progresiva está relacionada con una modulación mecánica del crecimiento, siguiendo el principio de Hueter-Volkman –el incremento de la presión en la placa de crecimiento supone un retardo del crecimiento y al contrario, la reducción de la presión acelera el crecimiento- (10,11). Taylor y cols (198) han sugerido que la deformidad vertebral comienza en el disco y posteriormente el cuerpo vertebral se va deformando y la escoliosis progresando, mientras que otros autores proponen que el acúñamiento vertebral es el

factor esencial en el inicio y progresión de la escoliosis (117,199,200). Xiong y cols (201) encontraron que el acuñamiento comienza muy precozmente en el desarrollo de la escoliosis y que es simultáneo tanto en los cuerpos vertebrales como en los discos. Otros autores (202,203) proponen que alteraciones en el ambiente mecánico (extrínsecas) de la columna pueden llevar a asimetrías de carga y a alteraciones de la movilidad que provocarían un acuñamiento de los discos intervertebrales y de los cuerpos vertebrales. Este acuñamiento de los cuerpos y discos intervertebrales está en relación directa con la magnitud de la escoliosis, apoyando la teoría de que se produce un mayor retardo del crecimiento en áreas de concentración de estrés.

El objetivo de esta segunda fase del trabajo es analizar los cambios morfológicos que se producen en los cuerpos vertebrales y en los discos intervertebrales tras la generación de la escoliosis, así como la reversibilidad de los mismos tras la corrección de la deformidad.

Observando la figura 53 (pág. 139) se puede apreciar el acuñamiento que se produce en la vértebra apical y discos adyacentes tras la generación de la escoliosis, y cómo ese acuñamiento es menos evidente tras la corrección de la deformidad.

A nivel del cuerpo vertebral la longitud del lado convexo es mayor que la del lado cóncavo, lo que lleva a una angulación del cuerpo vertebral. Esta diferencia de longitudes y de angulación es mayor en las vértebras del grupo control pre-corrección que en las del grupo NITI post-corrección, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. En cambio, a nivel de los discos intervertebrales adyacentes cefálico y caudal, las diferencias en la angulación y en la longitud de los lados entre los grupos control y NITI si son estadísticamente significativas. Es decir, al generar la escoliosis experimental se producen una serie de cambios estructurales en los cuerpos vertebrales y discos intervertebrales (acuñamiento y mayor longitud del lado convexo que del cóncavo) que revierten tras la corrección progresiva de la

deformidad; aunque estas diferencias pre-postcorrección son estadísticamente significativas sólo a nivel de los discos y no a nivel del cuerpo vertebral.

Esta observación nos lleva a pensar que los discos intervertebrales tienen una mayor capacidad de acomodación a las fuerzas correctoras que el cuerpo vertebral, con una mayor o más rápida reversibilidad de sus cambios estructurales.

Ante estos resultados nos planteamos dos cuestiones: ¿hubiesen sido significativas las diferencias pre-postcorrección a nivel del cuerpo vertebral si hubiésemos utilizado una muestra más grande ( $n$  mayor)? Si la duración del periodo de corrección hubiese sido superior a dos semanas, ¿serían estadísticamente significativas las diferencias a nivel del cuerpo vertebral?

Sarwark y cols (107), en el trabajo que hemos tomado como referencia para el desarrollo de nuestro modelo experimental, también analizaron los cambios estructurales que se producían en las vértebras de ratas Sprague-Dawley a las que habían generado una escoliosis. Observaron que la gravedad y número de los cambios estructurales estaban en relación directa con el tiempo que se mantuvo la sutura y con la magnitud de la curva generada. Estos cambios eran más evidentes en las curvas de más de 50 grados, entre los que se incluyen: acñamiento de los cuerpos vertebrales con mayor altura en el lado convexo, ensanchamiento de la lámina y las apófisis transversas del lado convexo, disminución de la altura de los discos intervertebrales en el lado cóncavo o desplazamiento del núcleo pulposo hacia la convexidad, que también han sido observados en nuestro trabajo. Estos autores no realizaron corrección de la deformidad, sólo desarrollaron un modelo de escoliosis experimental, por lo que no pudieron analizar la reversibilidad de los cambios tras la corrección de la curva.

En nuestra serie hemos intentado medir el desplazamiento del núcleo pulposo. En la figura 68 (pág. 152) se aprecia el desplazamiento del núcleo pulposo en el interior del anillo fibroso hacia el lado convexo de la deformidad como consecuencia

de las fuerzas de compresión generadas en la concavidad durante la generación de la escoliosis y como el núcleo pulposo vuelve a colocarse en el centro del disco intervertebral tras la corrección de la deformidad. Durante la fase de recogida de datos hemos intentado buscar una medida objetiva y reproducible para cuantificar el desplazamiento del núcleo pulposo, y hemos llegado a registrar la relación del centroide con los platillos vertebrales. Pero en la medición repetida del centroide en diferentes observaciones hemos obtenido una variabilidad muy elevada, por lo que hemos desestimado la medición cuantitativa del desplazamiento del núcleo pulposo y comunicarlo como un hallazgo meramente descriptivo.

Diferentes autores han analizado los cambios que se producen en la columna vertebral tras la inducción y/o posterior corrección de escoliosis en animales. Schmid y cols (204) desarrollaron un dispositivo fisario que modula localmente el crecimiento vertebral al aplicar compresión al anillo fisario. Implantaron este dispositivo en la vértebra caudal de ratas de 26 días de edad durante 7 semanas y observaron, mediante la realización de micro-TAC, que se producía una angulación de los platillos vertebrales y un acuñamiento vertebral que oscilaba entre 10 y 22 grados. El estudio histológico de los discos intervertebrales no demostró alteraciones visibles en el 69% de los animales. Yoshihara y cols (205) analizaron los cambios histológicos vertebrales que ocurrían en pollos pinealectomizados, no observaron cambios significativos en la placa de crecimiento ni en la estructura trabecular del hueso a excepción de un mayor grosor trabecular en el lado cóncavo de la deformidad. Chay y cols (206) analizaron específicamente los cambios que tenían lugar en la placa de crecimiento de las vértebras de minicerdos Yorkshire a los que se le inducía una escoliosis mediante una sutura vertebral asimétrica (grupo control) y posteriormente se les corregía la deformidad mediante una sutura vertebral anterior en el lado convexo (grupo corrección). No observaron diferencias significativas en la altura de las diferentes zonas de la placa de crecimiento entre los lados cóncavo y convexo ni entre grupos. Tampoco se han hallado diferencias en la arquitectura de la placa de crecimiento en humanos al comparar la fisis de los lados cóncavo y convexo de

pacientes con escoliosis idiopática (207), aunque sí existen cuando se comparan las placas de crecimiento de columnas escolióticas con controles sanos (200).

En nuestro trabajo no hemos analizado los cambios que tienen lugar en la placa de crecimiento tras la generación de la deformidad y tras la corrección de la misma por cuestiones económicas y logísticas.

## 6.6 NUESTRA HIPÓTESIS

Al comenzar este trabajo nos planteamos dos preguntas que parten de la posibilidad de modular el crecimiento vertebral mediante la implantación de un alambre con memoria de forma basándonos en el principio de Hueter-Volkman, en un intento de reducir la morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico actual de la escoliosis:

1. En un modelo de escoliosis experimental en ratas, **¿es posible conseguir una corrección gradual de la deformidad a lo largo del tiempo mediante la aplicación constante de fuerzas correctoras tras la implantación de un alambre con memoria de forma anclado a la columna, aprovechando el comportamiento plástico de la misma?**

Al analizar los resultados obtenidos, se observa cómo durante la fase de generación de escoliosis se induce una deformidad tridimensional progresiva en la columna vertebral de las ratas, con características estructurales similar a la escoliosis idiopática del humano.

Mediante la implantación de un alambre de Nitinol anclado a la columna vertebral escoliótica se consigue una corrección progresiva de la deformidad significativamente mayor que en el grupo control. Podemos observar cómo la escoliosis generada en el grupo control tiene carácter estructurado, pues tras una reducción inicial al cortar la sutura la deformidad permanece prácticamente estable a lo largo del seguimiento. En el grupo NITI, en cambio, mediante la aplicación de una fuerza permanente sobre la columna vertebral se induce una corrección gradual de la deformidad. Por tanto, podemos contestar afirmativamente a nuestra primera hipótesis, rechazando nuestra hipótesis nula ( $H_0$ ) y aceptando la hipótesis alternativa ( $H_1$ ).

**2. En la columna escoliótica, ¿la aplicación de una fuerza correctora de la deformidad mantenida en el tiempo provocaría la corrección de los cambios estructurales en las vértebras y discos intervertebrales asociados a la propia escoliosis?**

Durante la segunda fase del estudio, hemos inducido una escoliosis en ratas para comparar los cambios histológicos que se producen a nivel del cuerpo vertebral apical y discos adyacentes tras la generación y tras la corrección de la escoliosis. En las ratas del grupo control se aprecia una pérdida del paralelismo de los platillos vertebrales que resulta en un acuñamiento de las vértebras a nivel del ápex; tras la corrección de la deformidad la angulación es menor ( $p > 0,05$ ), por lo que con la corrección de la deformidad se corrigen parcialmente los cambios histológicos. En cambio, a nivel de los discos adyacentes las diferencias en la angulación de los mismos pre y postcorrección sí son estadísticamente significativas.

Por tanto, podemos responder afirmativamente a nuestra segunda pregunta, notificando que la reversibilidad de los cambios histológicos son mayores a nivel de los discos intervertebrales que a nivel del cuerpo vertebral apical. Rechazamos nuestra hipótesis nula y aceptamos la hipótesis alternativa para los cambios que tienen lugar en los discos intervertebrales.





## 7 CONCLUSIONES

Con este trabajo hemos pretendido desarrollar una línea de investigación para estudiar la contribución de los metales con memoria de forma en la corrección gradual y progresiva de las deformidades del raquis, lo que teóricamente supondría una reducción de las complicaciones y de la morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico actual. Tras la realización del mismo se extraen las siguientes conclusiones:

1. Sobre un modelo experimental de escoliosis, la implantación de un alambre con memoria de forma anclado a la columna vertebral consigue una corrección gradual y progresiva de la deformidad previamente generada, mediante la aplicación de una fuerza correctora permanente aprovechando el comportamiento plástico de la columna.
2. Durante la generación de la escoliosis experimental se producen unos cambios estructurales en las vértebras, fundamentalmente a nivel del ápex, y en los discos adyacentes. Estos cambios son parcialmente reversibles tras la corrección de la deformidad, siendo más llamativos a nivel de los discos intervertebrales que a nivel del cuerpo vertebral apical.



## 8 RESUMEN

El tratamiento quirúrgico actual de la escoliosis tiene una elevada morbilidad asociada derivada de su gran invasividad, del riesgo de lesión neurológica durante la colocación de implantes o durante la reducción instantánea de la deformidad, y de las consecuencias a largo plazo de la fusión de la columna vertebral. En este trabajo pretendemos indagar en las propiedades de los metales con memoria de forma para conseguir una corrección gradual de la deformidad y con ello, reducir la morbilidad asociada al tratamiento actual.

Como hipótesis nos planteamos dos preguntas: ¿es posible conseguir una corrección gradual de una deformidad, a lo largo del tiempo, mediante la implantación de un alambre con memoria de forma anclado a la columna vertebral? y ¿es posible la corrección de los cambios estructurales provocados en las vértebras y discos intervertebrales mediante la aplicación de una fuerza correctora mantenida en el tiempo?

En el planteamiento del trabajo nos proponemos primero generar una escoliosis experimental en ratas siguiendo un modelo previamente descrito, para posteriormente implantar un alambre con memoria de forma anclado a la columna vertebral escoliótica con la intención de conseguir una corrección de la deformidad. En una primera fase se analizan los cambios radiográficos en los planos coronal y sagital durante la generación y la corrección de la deformidad; y en una segunda fase los cambios histológicos a nivel del ápex tras la generación y la corrección de la escoliosis.

Como conclusiones podemos extraer que la implantación de un alambre con memoria de forma anclado a la columna vertebral de una rata consigue una corrección

gradual y progresiva de la deformidad previamente generada, y que los cambios estructurales a nivel del ápex que se producen al generar la escoliosis son al menos parcialmente reversibles con la corrección de la deformidad.

## 9 BIBLIOGRAFÍA

1. Moe JH. **Historical aspects of scoliosis**. En: Bradford DS, Lonstein JE, Moe JH y cols. **Moe's textbook of scoliosis and other spinal deformities**. Segunda edición. Philadelphia: WB Saunders Company; 1987. p. 1-6.
2. Dickson RA. **History of the treatment of scoliosis**. En: Newton PO, O'Brien MF, Shufflebarger HL y cols. **Idiopathic Scoliosis: The Harms study Group Treatment Guide**. New York: Thieme Medical Publishers; 2010. p. 1-16.
3. Labrom RD. **Growth and maturation of the spine from birth to adolescence**. J Bone Joint Surg Am. 2007; 89:3-7.
4. Sarwark J, Aubin CE. **Growth considerations of the immature spine**. J Bone Joint Surg Am. 2007; 89:8-13.
5. DiMeglio A. **Growth of the spine before age 5 years**. J Pediatr Orthop B, 1993; 1: 102-7.
6. Winter RB, Moe JH. **The results of spinal arthrodesis for congenital spinal deformity in patients younger than 5 years old**. J Bone Joint Surg Am. 1982; 64:419-32.
7. Karol LA. **Early definitive spinal fusion in young children. What we have learned**. Clin Orthop Relat Res. 2011; 469:1323-9.
8. Emans JB, Caubet JF, Ordoñez CL y cols. **The treatment of spine and chest wall deformities with fused ribs by expansion thoracostomy and insertion of vertical expandable prosthetic titanium rib: growth of the thoracic spine and improvement of lung volumes**. Spine. 2005; 30: S58-S68.
9. Bowen R, Scaduto A, Banuelos S. **Does early thoracic fusion exacerbate preexisting restrictive lung disease in congenital scoliosis patients?**. J Pediatr Orthop. 2008; 28:506-511.

10. Stokes IA. **Analysis and simulation of progressive adolescent scoliosis by biomechanical growth modulation.** Eur Spine J. 2007; 16:1621-28.
11. Stokes IA, Clark KC, Farnum CE y cols. **Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction.** Bone. 2007 Aug; 41: 197-205.
12. Stokes IA. **Analysis of symmetry of vertebral body loading consequent to lateral spinal curvature.** Spine. 1997; 22:2495-503.
13. Stokes IA, Aronsson DD. **Disc and vertebral wedging in patients with progressive scoliosis.** J Spinal Disord. 2001; 14:317-22.
14. Weinstein SL, Dolan LA, Cheng JK y cols. **Adolescent idiopathic scoliosis.** Lancet. 2008; 371:1527-37.
15. Aebi M. **The adult scoliosis.** Eur Spine J. 2005 Dec; 14:925-48.
16. Hadley MN. **Spine update: Genetics of familial idiopathic scoliosis.** Spine. 2000; 25:2416-8.
17. Miller NH. **Cause and natural history of adolescent idiopathic scoliosis.** Orthop Clin North Am. 1999; 30:343-52.
18. Harrington PR. **The etiology of idiopathic scoliosis.** Clin Orthop. 1977; 126:17-25.
19. Kesling KL, Reinker KA. **Scoliosis in twins: A meta-analysis of the literature and report of six cases.** Spine. 1997; 22:2009-14.
20. Justice CM, Miller NH, Marosy B y cols. **Familial idiopathic scoliosis: Evidence of an X-linked susceptibility locus.** Spine. 2003; 28:589-94.
21. Miller NH, Justice CM, Marosy B y cols. **Identification of candidate regions for familial idiopathic scoliosis.** Spine. 2005; 30:1181-7.
22. Parent S, Newton P, Wenger D. **Adolescent Idiopathic scoliosis: etiology, anatomy, natural history and bracing.** AAOS Instr Course Lect. 2005; 54:529-36.

23. Machida M, Dubousset J, Imamura Y y cols. **Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomised chickens.** J Bone Joint Surg Br. 1995; 77:134-8.
24. Wang WJ, Yeung HY, Chu W. **Top theories for the etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis.** J Pediatr Orthop. 2011; 31:S14-S27.
25. Misol S, Ponseti IV, Samaan N y cols. **Growth hormone blood levels in patients with AIS.** Clin Orthop. 1971; 81:122-5.
26. Millner PA, Dickson RA. **Idiopathic scoliosis: biomechanics and biology.** Eur Spine J. 1996; 5:362-73.
27. Kindsfater K, Lowe T, Lavellin D y cols. **Levels of platelet calmodulin for the prediction of progression and severity of adolescent idiopathic scoliosis.** J Bone Joint Surg Am. 1994; 76:1186-92.
28. Zadeh HG, Sakka SA, Powell MP y cols. **Absent superficial abdominal reflexes in children with scoliosis: An early indicator of syringomyelia.** J Bone Joint Surg Br. 1995; 77:762-7.
29. Sevastik JA: **Right convex thoracic female adolescent scoliosis in the light of the thoracospinal concept.** Stud Health Technol Inform. 2006; 123:552-8.
30. Dickson RA. **The etiology and pathogenesis of idiopathic scoliosis.** Acta Orthop Belg. 1992; 58:21-5
31. Murray DW, Bulstrode CJ. **The development of adolescent idiopathic scoliosis.** Eur Spine J. 1996; 5:251-7.
32. Porter RW. **Idiopathic scoliosis: the relation between the vertebral canal and the vertebral bodies.** Spine. 2000; 25:1360-6.
33. Cheung K, Wang T, Qiu G. **Recent advances in the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis.** International Orthopaedics –SICOT. 2008; 32:729-734.
34. Lincoln TL. **Infantile idiopathic scoliosis.** Am J Orthop 2007; 36: 586-90.
35. Robinson CM, McMaster MJ. **Juvenile idiopathic scoliosis. Curve patterns and prognosis in one hundred and nine patients.** J Bone Joint Surg Am. 1981; 63:702-12.

36. Kim HJ, Blanco JS, Widmann RF. **Update on the management of idiopathic scoliosis.** Current Opinion in Pediatrics. 2009; 21:55-64.
37. Peterson LE, Nachemson AL. **Prediction of progression of the curve in girls who have dolescent idiopathic scoliosis of moderate severity: logistic regression analysis based on data from The Brace Study of the Scoliosis Research Society.** J Bone Joint Surg Am. 1995; 77:823-7.
38. Pehrsson K, Bake B, Larsson S y cols. **Lung function in adult idiopathic scoliosis: A 20 year follow-up.** Thorax. 1991; 46:474-78.
39. Weinstein SL. **Idiopathic scoliosis: Natural history.** Spine. 1986; 11:780-3.
40. Weinstein SL, Ponseti IV. **Curve progression in idiopathic scoliosis.** J Bone Joint Surg Am. 1983; 65:447-55.
41. Morrissy RT, Weinstein SL. **Lovell & Winter`s pediatric orthopaedics (chapter 18).** 6<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
42. Richards BS, Bernstein RM, D`Amato CR y cols. **Standarization of criteria for adolescent idiopathic scoliosis brace studies: SRS Committee on Bracing and Nonoperative Management.** Spine. 2005; 30:2068-75.
43. Sponseller PD. **Bracing for Adolescent Idiopathic Scoliosis in Practice Today.** J Pediatr Orthop. 2011; 31:S53-S60.
44. Negrini A, Verzini N, Parzini S y cols. **Role of physical exercise in the treatment of mild adolescent idiopathic adolescent scoliosis. Review of the literature.** Eur Medicophys. 2001; 37:181-90.
45. Schiller JR, thakur NA, Eberson CP. **Brace Management in Adolescent Idiopathic Scoliosis.** Clin Orthop Relat Res. 2010; 468:670-8.
46. Negrini S, Minozzi S, Bettany-Saltikov J y cols. **Braces for Idiopathic Scoliosis in adolescent.** Spine. 2010; 35:1285-93.
47. Lenssinck ML, Frijlink AC, Berger MY. **Effect of Bracing and Other Conservative Interventions in the Treatment of Idiopathic Scoliosis in Adolescents: A Systematic Review of Clinical Trials.** Physical Therapy. 2005; 85:1329-38.



48. Price CT. **Brace wear control of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis.** J Bone Joint Surg Am. 2010; 92:1343-52.
49. Rahman T, Bowen JR, Takemitsu M y cols. **The association between brace compliance and outcome for patients with idiopathic scoliosis.** J Pediatr Orthop. 2005; 25:420-22.
50. Kim YJ, Lenke LG, Kim J y cols. **Comparative analysis of pedicle screw versus hybrid instrumentation in posterior spinal fusion of adolescent idiopathic scoliosis.** Spine. 2006; 31:291-8.
51. Bridwell KH, Anderson PA, Boden SD y cols. **What's new in spine surgery.** J Bone Joint Surg Am. 2007; 89: 1654-63.
52. Kaneda K, Shono Y, Satoh y cols. **New anterior instrumentation for hte management of thoracolumbar and lumbar scoliosis. Application of the Kaneda two-rod system.** Spine. 1996; 21:1250-61.
53. Bullmann V, Halm HF, Niemeyer T y cols. **Dual-rod correction and instrumentation of idiopathic scoliosis with the Halm-Zielke instrumentation.** Spine. 2003; 28:1306-13.
54. Betz RR, D'Andrea LP, Mulcahey MJ y cols. **Vertebral body stapling procedure for the treatment of scoliosis in the growing child.** Clin Orthop Relat Res. 2005; 434:55-60.
55. Braun JT, Hoffman M, Akyuz E y cols. **Mechanical modulation of vertebral growth in the fusionless treatment of progressive scoliosis in an experimental model.** Spine. 2006; 31:1314-20.
56. Lavelle WF, Samdani AF, Cahill PJ y cols. **Clinical outcomes of nitinol staples for preventing curve progression in idiopathic scoliosis.** J Pediatr Orthop. 2011; 31:S107-S13.
57. Fernandes P, Weinstein SL. **Natural History of Early Onset Scoliosis.** J Bone Joint Surg Am. 2007; 89:21-33.
58. McMaster MJ, Macnicol MF. **The management of progressive infantile idiopathic scoliosis.** J Bone Joint Surg Br. 1979; 61:36-42.

59. Payo J, Pérez-Grueso FS, Fernández-Baillo N y cols. **Severe restrictive lung disease and vertebral surgery in a pediatric population.** Eur Spine J. 2009; 18:1905-10.
60. McMaster MJ, Glasby MA, Singh H y cols. **Lung function in congenital kyphosis and kyphoscoliosis.** J Spinal Disord Tech. 2007; 20:203-8.
61. Pehrson K, Larsson S, Oden A y cols. **Long-term follow-up of patients with untreated scoliosis. a study of mortality, causes of death, and symptoms.** Spine. 1992; 17:1091-6.
62. Driedrich O, Von Strempel A, Schloz M y cols. **Long-term observation and management of resolving infantile idiopathic scoliosis: a 25-year follow-up.** J Bone Joint Surg Br. 2002; 84:1030-5.
63. Akbarnia BA. **Management Themes in Early Onset Scoliosis.** J Bone Joint Surg Am. 2007; 89: 42-54.
64. Lenke LG, Dobbs MB. **Idiopathic Scoliosis.** En: Frymoyer JW, Wiesel SW. **The adult and pediatric spine.** Tercera edición. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004. p.337-60.
65. Metha MH. **The rib-vertebra angle in the early diagnosis between resolving and progressive infantile scoliosis.** J Bone Joint Surg Br. 1972; 54: 230-43.
66. Gillingham BL, Fan RA, Akbarnia BA. **Early Onset Idiopathic Scoliosis.** J Am Acad Orthop Surg. 2006; 14:101-12.
67. Johnston CE. **Preoperative medical and surgical planning for early onset scoliosis.** Spine. 2010; 35:2239-44.
68. Sanders JO, Herring JA, Browne RH. **Posterior arthrodesis and instrumentation in the immature spine in idiopathic scoliosis.** J Bone Joint Surg Am. 1995; 9:39-45.
69. Marks DS, Iqbal MJ, Thompson AG y cols. **Convex spinal epiphysiodesis in the management of progressive infantile idiopathic scoliosis.** Spine. 1996; 21:1884-8.

70. Betz RR, Kim J, D'Andrea LP y cols. **An innovative technique of vertebral body stapling for the treatment of patients with adolescent idiopathic scoliosis: a feasibility, safety and utility study.** Spine. 2003; 28:255-65.
71. Bess S, Akbarnia BA, Thompson GH y cols. **Complications of growing-rod treatment for early-onset scoliosis: Analysis of one hundred and forty patients.** J Bone Joint Surg Am. 2010; 92:2533-43.
72. Akbarnia BA, Breakwell LM, Marks DS y cols. **Growing Spine Study Group: Dual growing rod technique followed for three to eleven years until final fusion: The effect of frequency of lengthening.** Spine. 2008; 33:984-90.
73. McElroy Mj, Shaner AC, Carwford TO y cols. **Growing rods for scoliosis in Spinal Muscular Atrophy.** Spine. 2011, 36:1305-11
74. Akbarnia BA, Marks DS, Boachie-Adjei O y cols. **Dual growing rod technique for the treatment of progressive early-onset scoliosis. A multicenter study.** Spine. 2005; 30:S46-S57.
75. Yang JS, McElroy MJ, Akbarnia BA y cols. **Growing rods for spinal deformity: characterizing consensus and variation in current use.** J Pediatr Orthop. 2010; 30:264-70.
76. Sponseller PD, Yang JS, Thompson GH y cols. **Pelvis fixation of growing rods: comparison of constructs.** Spine. 2009; 34:1706-10.
77. Cheung KMC, Cheung JPY, Samartzis D y cols. **Magnetically controlled growing rods for severe spinal curvature in young children: a prospective case series.** Lancet. 2012; 379:1967-74.
78. Gómez JA, Lee JK, Kim PD y cols. **Growth Friendly Spine Surgery: management options for the Young child with scoliosis.** J Am Acad Orthop Surg. 2011; 19:722-27.
79. Campbell RM Jr, Hell-Vocke AK. **Growth of the thoracic spine in congenital scoliosis after expansion thoracoplasty.** J Bone Joint Surg. 2003; 85-A:2091-6.
80. Elsebaie H, Yazici M, Thompson GH y cols. **Safety and efficacy of growing rods and VEPTR for pediatric congenital spinal deformities.** Growing Spine

- Study Group. Second International Congress on Early Onset Scoliosis and Growing Spine.** J Child Orthop. 2009; 3:145-168.
81. Motoyama EK, Deeney VF, Fine GF y cols. **Effects on lung function of multiple expansion thoracoplasty in children with thoracic insufficiency syndrome: a longitudinal study.** Spine. 2006; 31:284-290.
82. Mardjetko SM, Hammerberg KW, Lubicky JP y cols. **The Luque trolley revisited: review of nine cases requiring revision.** Spine. 1992; 17:582-9.
83. McCarthy RE, Sucato D, Turner JL y cols. **Shilla growing rods in a caprine animal model: a pilot study.** Clin Orthop Relat Res. 2010 Mar;468 (3):705-10.
84. McCarthy R, Luhmann S, Lenke LW. **Greater than two years follow-up Shilla Growth Enhancing System for the treatment of scoliosis in children.** Comunicación presentada en el International congress on Early Onset Scoliosis and Growing Spine. 2008. Montreal, QC.
85. Wall EJ, Bylski-Austrow DI, Kolata RJ y cols. **Endoscopic mechanical spinal hemiepiphysiodesis modifies spine growth.** Spine. 2005; 30:1148-53.
86. Newton PO, Farnsworth CL, Faro FD y cols. **Spinal growth modulation with an anterolateral flexible tether in an immature bovine model: disc health and motion preservation.** Spine. 2008; 33:724-33.
87. Braun JT, Akyuz E, Udall H y cols. **Three-dimensional analysis of 2 fusionless scoliosis treatments: a flexible ligament tether versus a rigid-shape memory alloy staple.** Spine. 2006; 31:262-8.
88. Betz RR, Kim J, D'Andrea LP y cols. **An innovative technique of vertebral body stapling for the treatment of patients with adolescent idiopathic scoliosis: a feasibility, safety and utility study.** Spine. 2003; 28:S255-65.
89. Betz RR, Ranade A, Samdani AF y cols. **Vertebral body stapling: a fusionless treatment option for a growing child with moderate idiopathic scoliosis.** Spine. 2010; 35:169-76.

90. Crawford DH, Lenke LG. **Growth modulation by means of anterior tethering resulting in progressive correction of juvenile idiopathic scoliosis: a case report.** J Bone Joint Surg. 2010; 92-A:202-209.
91. Janssen MMA, De Wilde RF, Kouwenhoven JWM y cols. **Experimental animal models in scoliosis research: a review of the literature.** Spine J. 2011; 11:347-58.
92. Machida M, Dubousset J, Imamura Y y cols. **Pathogenesis of idiopathic scoliosis. SEPs in chicken with experimentally induced scoliosis and in patients with idiopathic scoliosis.** J Pediatr Orthop. 1994; 14:329-35.
93. Wang X, Moreau M, Raso VJ y cols. **Changes in serum melatonin levels in response to pinealectomy in the chicken and its correlation with development of scoliosis.** Spine. 1998; 23:2377-81.
94. Bagnall K, Raso VJ, Moreau M y cols. **The effects of melatonin therapy on the development of scoliosis after pinealectomy in the chicken.** J Bone Joint Surg Am. 1999; 81:191-9.
95. Beuerlein M, Wilson J, Moreau M y cols. **The critical stage of pinealectomy surgery after which scoliosis is produced in young chickens.** Spine. 2001; 26:237-40.
96. Cheung KM, Lu DS, Poon AM. **Effect of melatonin suppression on scoliosis development in chickens by either constant light or surgical pinealectomy.** Spine. 2003; 28:1941-4.
97. Deguchi M, Kawakami N, Kanemura T y cols. **Experimental scoliosis induced by rib resection in chickens.** J spinal Disord. 1995; 8:179-85.
98. Deguchi M, Kawakami N, Kanemura T. **Correction of experimental scoliosis by rib resection in the transverse plane.** J Spinal Disord. 1997; 10:197-203.
99. Poussa M, Schlenszka K, Ritsila V. **Scoliosis in growing rabbits induced with an extension splint.** Acta Orthop Scand. 1991; 62:136-8.
100. Carpintero P, Mesa M, Garcia J y cols. **Scoliosis induced by asymmetric lordosis and rotation: an experimental study.** Spine. 1997; 22:2202-6.

101. Kallemeier PM, Buttermann GR, Beaubien BP y cols. **Validation, reliability, and complications of a tethering scoliosis model in the rabbit.** Eur Spine J. 2006; 15:449-56.
102. Dodge GR, Bowen JR, Jeong C. **Vertebral growth modulation by electrical current in an animal model potential treatment for scoliosis.** J Pediatr Orthop. 2010; 30:365-70.
103. Suk SI, Song HS, Lee CK. **Scoliosis induced by anterior and posterior rhizotomy.** Spine 1989; 14: 692-7.
104. Farley FA, Hall J, Goldstein SA. **Characteristics of congenital scoliosis in a mouse model.** J Pediatr Orthop. 2006; 26:341-6.
105. O'Kelly C, Wang X, Raso J y cols. **The production of scoliosis after pinealectomy in young chickens, rats, and hamsters.** Spine. 1999; 24:35-43.
106. Oyama J, Murai I, Kanazawa K y cols. **Bipedal ambulation induces experimental scoliosis in C57BL/6J mice with reduced plasma and pineal melatonin levels.** J Pineal Res. 2006; 41:1-7.
107. Sarwark JF, Dabney KW, Salzman SK y cols. **Experimental scoliosis in the rat. Methodology, anatomic features and neurologic characterization.** Spine. 1988 May; 13:466-71.
108. Mente PL, Stokes IA, Spence H y cols. **Progression of vertebral wedging in an asymmetrically loaded rat tail model.** Spine. 1997; 22:1292-6.
109. Aronsson DD, Stokes IA, McBride C. **The role of remodeling and asymmetric growth in vertebral wedging.** Stud Health Technol Inform. 2010; 158:11-5.
110. Lambert JL, Malinvaud D, Glaunes J y cols. **Vestibular asymmetry as the cause of idiopathic scoliosis: a possible answer from Xenopus.** J Neurosci. 2009; 29:12477-83.
111. Beguiristain JL, De Salis J, Oriaifo A y cols. **Experimental scoliosis by epiphysiodesis in pigs.** Int Orthop. 1980; 3:317-21.

112. Zhang H, Sucato DJ. **Unilateral pedicle screw epiphysiodesis of the neurocentral synchondrosis. Production of idiopathic-like scoliosis in an immature animal model.** J Bone Joint Surg Am. 2008; 90:2460-9.
113. Zhang H, Sucato DJ. **Neurocentral syncondrosis screws to create and correct experimental deformity: a pilot study.** Clin Orthop Relat Res. 2011; 469:1383-90.
114. Braun JT, Akyuz E. **Prediction of curve progression in a goat scoliosis model.** J Spinal Disord Tech. 2005; 18:272-6.
115. Braun JT, Hines JL, Akyuz E y cols. **Relative versus absolute modulation of growth in the fusionless treatment of experimental scoliosis.** Spine. 2006; 31:1776-82.
116. Braun JT, Olgivie JW, Akyuz E y cols. **Creation of an experimental idiopathic-type scoliosis in an immature goat model using a flexible posterior asymmetric tether.** Spine. 2006; 31:1410-4.
117. Braun JT, Olgivie JW, Akyuz E y cols. **Experimental scoliosis in an immature goat model: a method that creates idiopathic-type deformity with minimal violation of the spinal elements along the curve.** Spine. 2003; 28:2198-203.
118. Driscoll M, Aubin C, Moreau A y cols. **Spinal growth modulation using a novel intravertebral epiphyseal device in an immature porcine model.** Eur Spine J. 2012; 21:138-44.
119. Schwab F, Patel A, Lafage V et al. **A porcine model for progressive thoracic scoliosis.** Spine. 2009 May 15; 34:E397-404.
120. Patel A, Schwab f, Lafage V et al. **Computed tomographic validation of the porcine model for thoracic scoliosis.** Spine. 2010 Jan 1; 35:18-25.
121. Patel A, Schwab F, Lafage R et al. **Does removing the spinal tether in a porcine scoliosis model result in persistent deformity? A pilot study.** Clin Orthop Relat Res. 2011 May; 469:1368-74.
122. Newton PO, Fricka KB, Lee SS y cols. **Asymmetrical flexible tethering of spine growth in an immature bovine model.** Spine. 2002; 27:689-93.

123. Newton PO, Faro FD, Farnsworth CL y cols. **Multilevel spinal growth modulation with an anterolateral flexible tether in an immature bovine model.** Spine. 2005; 30:2608-13.
124. Chuma A, Kitahara H, Minami S y cols. **Structural scoliosis model in dogs with experimentally induced syringomyelia.** Spine. 1997; 22:589-94.
125. Driscoll M, Aubin CE, Moreau A y cols. **Spinal growth modulation using a novel intravertebral epiphyseal device in an immature porcine model.** Eur Spine J. 2012 Jan; 21: 138-44.
126. Caballero A, Barrios C, Burgos J y cols. **Vertebral growth modulation by hemicircumferential electrocoagulation: an experimental study in pigs.** Eur Spine J. 2011; 20:S367-S75.
127. Cheung KM, Wang T, Poon AM y cols. **The effect of pinealectomy on scoliosis development in young nonhuman primates.** Spine. 2005; 30:2009-13.
128. Akel I, Yazici M. **Growth modulation in the management of growing spine deformities.** J Child Orthop. 2009; 3: 1-9.
129. Newton PO, Upasani VV, Farnsworth Cl y cols. **Spinal growth modulation with use of a tether in an immature porcine model.** J Bone Joint Surg Am. 2008; 90: 2695-706.
130. Dimeglio A. **Growth in pediatric orthopaedics.** J Pediatr Orthop. 2001 Jul-Aug; 21: 549-55
131. Hoh DJ, Elder JB, Wang MY. **Principles of growth modulation in the treatment of scoliotic deformities.** Neurosurgery. 2008; 63: A211-21.
132. Machado LG, Savi MA. **Medical applications of shape memory alloys.** Braz J Med Biol Res. 2003; 36:683-91
133. Tarnita D, Tarnita DN, Bizdoaca N y cols. **Properties and medical applications of shape memory alloys.** Rom J Morphol Embryol. 2009; 20:15-21.
134. Mantovani D. **Shape memory alloys: properties and biomedical applications.** J Miner Met Mater Soc. 2000; 52:36-44.



135. Otsuka K, Ren X. **Recent developments on the research of shape memory alloys.** Intermetallics. 1999; 7:511-28.
136. **Catálogo de productos de la línea endovascular de NMT Medical Inc.**  
Disponible en: <http://www.goremedical.com>
137. Li B, Rong L, Li Y y cols. **A recent development in producing porous NiTi shape memory alloys.** Intermetallics. 2000; 8:881-4.
138. Shabalovskaya SA. **Biological aspects of TiNi alloys surfaces.** Journal de Physique IV. 1995; 5:1199-204.
139. Shabalovskaya SA. **Surface, corrosion and biocompatibility aspects of Nitinol as an implant material.** Biomed Mater Eng. 2002; 12:69-109.
140. Hoh DJ, Hoh BL, Amar AP y cols. **Shape memory alloys: metallurgy, biocompatibility and biomechanics for neurosurgical applications.** Neurosurgery. 2009; 64:199-214.
141. Duering TW, Pelton AR, Stöckel D. **The use of superelasticity in medicine.** Metall. 1996; 50:569-574.
142. Duering TW, Pelton AR, Stöckel D. **An overview of nitinol medical applications.** Mater Sci Eng A. 1999; 273:149-60.
143. Stöckel D, Pelton A, Duering T. **Self-expanding nitinol stents: material and design considerations.** Eur Radiol. 2004; 14:292-301.
144. Bass JL, Gruenstein D. **Transcatheter closure of the perimembranous ventricular septal defect-preclinical trial of a new amplatzer device.** Catheter Cardiovasc Interv. 2012; 79:1153-60.
145. Peirone A, Díaz J, Contreras A y cols. **Percutaneous closure of the patent ductus arteriosus using the Nit-Occlud PDA-R (reverse) device: initial experience reporting immediate and short-term results.** J Invasive Cardiol. 2011; 23:513-6.
146. Liu WC, Do YS, Shoo SW y cols. **The mid-term efficacy and safety of a permanent nitinol IVC filter (TrapEase).** Korean J Radiol. 2005; 6:110-6.

147. Hoekstra a, Hoogeveen Y, Elstrodt JM y cols. **Vena cava filter behaviour and endovascular response: an experimental in vivo study.** Cardiovascular Internvent Radiol. 2003; 26:222-6.
148. Biesiekierski A, Wang J, Gepreel MA y cols. **A new look at biomedical Ti-based shape memory alloys.** Acta Biomater. 2012; 8:1661-9.
149. Olender G, Pfeifer R, Müller CW y cols. **A preliminary study of bending stiffness alteration in shape changing nitinol plates for fracture fixation.** Ann Biomed Eng. 2011; 39:1546-54.
150. Tarnita D, Tarnita DN, Hacman L y cols. **In vitro experiment of the modular orthopedic plate base don Nitinol, used for human radius bone fractures.** Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2010; 51:315-320.
151. Kok D, Donk RD, Wapstra FH y cols. **The memory metal minimal access cage: a new concept in lumbar interbody fusion- a prospective, noncomparative study to evaluate the safety and performance.** Adv Orthop. 2012; 2012:8986-06.
152. Tarnita D, Tarnita DN, Popa D y cols. **Numerical simulations of human tibia osteosynthesis using modular plates based on Nitinol staples.** Rom J Morphol Embryol. 2010; 51:145-50.
153. Winkel R, Schlageter M. **Nitinol shape memory staple for osteosynthesis of the scaphoid.** Oper Orthop Traumatol. 2009; 21:361-72.
154. Schnabel B, Scharf M, Schewieger K y cols. **Biomechanical comparison of a new staple technique with tension band wiring for transverse patella fractures.** Clin Biomech. 2009; 24:855-9.
155. García-seguí A, Gascón-Mir M. **Nephroscopy with carbon dioxide in combination with laparoscopy in the treatment of urinary stones.** Actas Urol Esp. 2012; 36:186-90.
156. Schirmer CM, Heilman CB. **Complete endoscopic removal of colloid cyst using a nitinol basket retriever.** Neurosurg Focus. 2011; 30:E8.

157. Blew BD, Dagnone AJ, Fazio LM y cols. **Practical comparison of four nitinol stone baskets.** J Endourol. 2007; 21:655-8.
158. Kim TH, Kim SH, Oh HJ y cols. **Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage eith placement of a fully covered metal stent for malignant biliary obstruction.** World J Gastroenterol. 2012; 18:2526-32.
159. Baumgart F, Bensmann G, Haasters J y cols. **Zur Dwyer-shen skoliosenoperation mittels drahten ausegierungen.** Arch Orthop Trauma Surg. 1978; 91:67-75.
160. Veldhuizen AG, Sanders MM, Cool JM. **A scoliosis correction device based on memory metal.** Med Eng Phys. 1997; 19:171-9.
161. O'Leary PT, Sturm PF, Hammerberg KW y cols. **Convex hemiepiphysiodesis: the limits of vertebral stapling.** Spine. 2011; 36:1579-83.
162. Braun JT, Olgivie JW, Akyuz E y cols. **Fusionless scoliosis correction using a shape memory alloy staple in the anterior thoracic spine of the goat.** Spine. 2004; 29:1980-9.
163. Braun JT, Akyuz E, Olgivie JW y cols. **The efficacy and integrity of shape memory alloy staples and bone anchors with ligament tethers in the fusionless treatment of experimental scoliosis.** J Bone Joint Surg Am. 2005; 87:2038-51.
164. Song D, Meng C, Zheng G y cols. **Effect of staple on growth rate of vertebral growth plates in goat scoliosis.** Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2009; 23:72-5.
165. Lu SB, Wang JF, Guo JF. **Treatment of scoliosis with a shape-memory rod.** Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 1986; 24:129-32.
166. Sanders JO, Sanders AE, More R y cols. **A preliminary investigation of shape memory alloys in the surgical correction of scoliosis.** Spine. 1993; 18:1640-6.
167. Matsumoto K, Tajima N, Kuwahara S. **Correction of scoliosis with shape-memory alloy.** Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 1993; 67:267-74.

168. Wever DJ, Elstrodt JA, Veldhuizen AG y cols. **Scoliosis correction with shape-memory metal: results of an experimental study.** Eur Spine J. 2002; 11:100-6.
169. Newton PO, Farnsworth CL, Upasani VV y cols. **Dual and single memory rod construct comparison in an animal study.** Spine. 2011; 36:E904-13.
170. Wang Y, Zheng G, Zhang X y cols. **Comparative analysis between shape memory alloy-based correction and traditional correction technique in pedicle screws constructs for treating severe scoliosis.** Eur Spine J. 2010; 19:394-9.
171. Wang Y, Zheng G, Zhang X y cols. **Temporary use of shape memory spinal rod in the treatment of scoliosis.** Eur Spine J. 2011; 20:118-22.
172. **Catálogo de productos de Charles-River Laboratories International Inc.** Research Animals Models. Animal Model Evaluation Program. Disponible en: <http://www.criver.com>
173. Keenan KP, Soper KA, Smith PF y cols. **Diet, overfeeding, and moderate dietary restriction in control Sprague-Dawley rats: Effects on spontaneous neoplasms.** Toxicol Pathol. 1995 May-Jun; 23:269-86.
174. Keenan KP, Ballam GC, Dixit R y cols. **The effects of diet, overfeeding and moderate dietary restriction on Sprague-Dawley rat survival, disease and toxicology.** J Nutr. 1997 May; 127: 851S-856S.
175. Odent T, Cachon T, Peultier B y cols. **Porcine model of early onset scoliosis based on animal growth created with posterior mini-invasive spinal offset tethering: a preliminary report.** Eur Spine J. 2011 Nov; 20:1869-76.
176. Zhang YG, Zheng GQ, Zhang XS y cols. **Scoliosis model created by pedicle screw tethering in immature goats: the feasibility, reliability and complications.** Spine. 2009 Oct 1; 34: 2305-10.
177. Liu L, Zhu Y, Han X y cols. **The creation of scoliosis by scapula-to-contralateral ilium tethering procedure in bipedal rats: a kyphoscoliosis model.** Spine. 2011 Aug 1; 36: 1340-9.

178. Schwab F, Patel A, Lafage V y cols. **A porcine model for progressive thoracic scoliosis.** Spine. 2009 May 15; 34:E397-404.
179. Zhang Y, Wang Y, Zheng G y cols. **Unilateral pedicle screws asymmetric tethering: an innovative method to create idiopathic deformity.** J Orthop Surg Res. 2007 Oct 31; 2:18.
180. Nuwer MR, Dawson GD, Carlson LG y cols. **Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficit after scoliosis surge: results of a large multicenter survey.** Electroencephalography. 1995; 96:6-11.
181. Winter RB. **Neurologic safety in spinal deformity surgery.** Spine 1997; 22:1527-33.
182. Qiu Y, Wang S, Wang B y cols. **Incidence and risk factors of neurological deficits of surgical correction for scoliosis: analysis of 1373 cases at one Chinese Institution.** Spine. 1008 March; 33:519-26.
183. Hamilton DK, Smith JS, Sansur CA y cols. **Rates of new neurological deficit associated with spine surgery based on 108419 procedures: a report of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee.** Spine 2011 July; 36:1218-28.
184. Miyakoshi N, Abe E, Shimada Y y cols. **Outcome of posterior lumbar interbody fusión for spondylolisthesis and postoperative intervertebral disc degeneration adjacent to the fusion.** Spine 1000 July; 25:1837-42.
185. Marsol-Puig A, Huguet-Comelles R, Escala-Arnau J y cols. **Incidencia y factores de riesgo de degeneración de los disco límites a una fusión lumbar.** Rev Ortp Traumatol. 2011; 55:170-4.
186. Philips FM, Reuben J, Wetzel FT. **Intervertebral disc degeneration adjacent to a lumbar fusion.** J Bone Joint Surg Br. 2002 March; 84-B: 289-94.
187. Asher MA, Burton DC. **Adolescent idiopathic scoliosis: natural history and long term treatment effects.** Scoliosis. 2006; 1:3.

188. Dalleau G, Leroyer P, Bealieu M y cols. **Pelvis morphology, trunk posture and their relations to the Cobb angle in moderate and severe untreated AIS.** PLoS One. 2012; 7:7.
189. Fischer CR, Kmi Y. **Selective fusion for adolescent idiopathic scoliosis: a review of current operative strategy.** Eur Spine J. 2011; 20:1048-57.
190. Patel PN, Upasani VV, Brastrom TP y cols. **Spontaneous lumbar curve correction in selective thoracic fusions of idiopathic scoliosis: a comparison of anterior and posterior approaches.** Spine. 2008 May; 33:1068-73.
191. Edwards CC, Lenke LG, Peelle M y cols. **Selective thoracic fusion for adolescent idiopathic scoliosis with C modifier Lumbar curves: 2 to 16 year radiographic and clinical results.** Spine. 2004 Mar; 29:536-46.
192. Suk SI, Lee SM, Chung ER y cols. **Selective thoracic fusion with segmental pedicle screw fixation in the treatment of thoracic idiopathic scoliosis: more than 5 year follow-up.** Spine. 2005 Jul; 30:1602-9.
193. Peelle MW, Boachie-Adjei O, Charles G y cols. **Lumbar curve response to selective thoracic fusion in adult idiopathic scoliosis.** Spine J. 2008 Nov-Dec; 8:897-903.
194. Sánchez Márquez JM, Sánchez Pérez-Grueso FJ, García Fernández A y cols. **Técnicas sin fusión en escoliosis de inicio precoz. ¿Permiten realmente el crecimiento vertebral y torácico?** Presentado en XXVI Congreso de la Sociedad para el Estudio de las Enfermedades del Raquis (GEER), 2012; Pamplona.
195. Sankar WN, Skaggs DL, Yazici M y cols. **Lengthening of dual growing rods and the law of diminishing returns.** Spine. 2011; 36:806-809.
196. Bess S, Akbarnia BA, Thompson GH y cols. **Growing Spine Study Group. Dual rods and submuscular rod placement reduce complications and unplanned surgeries in the growing spine: analysis of 910 surgeries in 143 patients.** Presentado en Congreso Internacional para la Escoliosis de Inicio Precoz (ICEOS), 2008; Montreal, Canada.

197. Modi HN, Suh SW, Song HR y cols. **Differential wedging of vertebral body and intervertebral disc in thoracic and lumbar spine in adolescent idiopathic scoliosis-a cross sectional study in 150 patients.** Scoliosis. 2008; 3:11.
198. Taylor TK, Ghosh P, Bushell GR. **The contribution of the intervertebral disk to the scoliotic deformity.** Clin Orthop. 1981; 156:79-90.
199. Perdriolle R, Becchetti S, Vidal J y cols. **Mechanical process and growth cartilages. Essential factors in the progression of scoliosis.** Spine. 1993; 18:343-9.
200. Day G, Frawley K, Phillips G y cols. **The vertebral body growth plate in scoliosis: a primary disturbance of growth?** Scoliosis. 2008; 3:3.
201. Xiong B, Sevastik JA, Hedlund R y cols. **Radiographic changes at the coronal plane in early scoliosis.** Spine. 1994; 19:159-64.
202. Stokes IA, McBride C, Aronson DD y cols. **Intervertebral disc changes with angulation, compression and reduced mobility simulating altered mechanical environment in scoliosis.** Eur Spine J. 2011; 20:1735-44.
203. Modi HN, Suh SW, Song HR y cols. **Differential wedging of vertebral body and intervertebral disc in thoracic and lumbar spine in adolescent idiopathic scoliosis. A cross sectional study in 150 patients.** Scoliosis. 2008; 3:11.
204. Schmid EC, Aubin CE, Moreau A y cols. **A novel fusionless vertebral physeal device inducing spinal growth modulation for the correction of spinal deformities.** Eur Spine J. 2008; 17:1329-35.
205. Yoshihara H, Kawakami N, Matsuyama Y y cols. **A histomorphologic study of scoliosis in pinealectomized chickens.** Spine. 2005; 30:2244-51.
206. Chay E, Patel A, Ungar B y cols. **Impact of unilateral corrective tethering on the histology of the growth plate in an established porcine model for thoracic scoliosis.** Spine. 2012; 37:E883-9.

207. Wang S, Qiu Y, Zhu Z y cols. **Histomorphological study of the spinal growth plates from the convex side and the concave side in adolescent idiopathic scoliosis.** J Orthop Surg. 2007; 2:19.



## 10 MATERIAL COMPLEMENTARIO

Sánchez Márquez *et al. Scoliosis* 2012, **7**:20  
<http://www.scoliosisjournal.com/content/7/1/20>



## RESEARCH

## Open Access

# Gradual scoliosis correction over time with shape-memory metal: a preliminary report of an experimental study

José Miguel Sánchez Márquez\*, Francisco Javier Sánchez Pérez-Gruoso, Nicomedes Fernández-Baíllo and Enrique Gil Garay

## Background

Severe and progressive scoliosis is a complex three-dimensional spinal deformity that commonly requires treatment to address curve progression during growth. Standard treatment options for progressive scoliosis are essentially limited to bracing or surgery. Brace treatment is noninvasive and preserves growth; however it is only modestly successful in preventing curve progression and has a negative psychological impact [1-3] that may decrease patient compliance. Instead, surgical treatment with an instrumented spinal arthrodesis usually results in good deformity correction but has several risks. Those risks are associated to the invasiveness of spinal arthrodesis, the instantaneous correction of spinal deformity, and the altered biomechanics of the fused spine. Spinal fusion can have deleterious effects on subsequent development. Besides the known loss of motion and risk of adjacent segment disease with long-segment fusion, the loss of growth potential can lead to a significant decrease in trunk height and may negatively impact pulmonary development. Therefore, recent interest has been focused on new strategies for the effective surgical management of severe scoliosis in young children without the use of multisegmental spinal fusion. Fusionless scoliosis surgery provides theoretical advantages over traditional surgical arthrodesis, including the potential preservation of growth, motion and function of the spine [4].

In this way, several methods have been developed to treat scoliosis in young patients that allow the natural growth and elongation of the developing spine.

Nitinol is an alloy of almost equal atomic parts of Nickel and Titanium, it can be bent when cooled and then retake its original shape when heated. This

characteristic, known as shape memory, and its pseudoelastic property, make nitinol an interesting material for deformity correction. Nitinol has different applications in the biomedical field [5,6]: orthodontic wires, cardiovascular surgery (cava vein filters or Self-Expanding stents), orthopedic surgery (spinal interbody spacers, shape-memory staples, plates) and the manufacture of surgical instruments.

The purpose of this study was twofold; firstly, to create a structural experimental scoliosis in a rat model by tethering sutures between the left scapula and pelvis; and secondly, to correct the scoliosis and resulting vertebral structural deformities over time, using a shape-memory alloy wire attached to the spine after the removal of the posterior tether. It was hypothesized that significant progressive scoliosis with structural vertebral body deformities would be achieved during the creation of an experimental scoliosis according to the Hueter-Volkman Law. It was also hypothesized that a straight shape-memory alloy wire implantation in the spine would provide better gradual correction of the scoliosis and vertebral body deformities by maintaining steady corrective force loading on the still growing spine.

## Materials and methods

### Creation of the deformity

Twenty-three Sprague-Dawley male rats, between twenty and twenty-two days old, were used in this study, which was approved by our Institutional Animal Care and Use Committee. The number of rats was selected on the basis of a sample size and power analysis performed on the variance in spinal deformity creation and correction in five pilot animals. To create the scoliosis, we used a modification of the method described by Sarwark *et al.* [7].

After general anesthesia by intraperitoneal injection of a combination of ketamine, xylazine and atropine,

\* Correspondence: [jm.sanchez.marquez@gmail.com](mailto:jm.sanchez.marquez@gmail.com)  
 Orthopedic Surgery Department, Spine Service, La Paz University Hospital, Madrid, Spain



dorsoventral and lateral radiographs of the spine were made. Next, the animals' backs were shaved using an electric clipper and prepared with chlorhexidine 4%. After antibiotic prophylaxis with an intramuscular injection of amoxicillin-clavulanic acid (150 mg/kg) and Oculos® tears lubricant ophthalmic ointment (Novartis Farma SA), a right kyphoscoliosis was induced by tethering the left scapula and the left pelvis. Two 1 cm incisions were made in the interscapular area and at the base of the tail. The scapula was exposed, grasped with forceps and a double loop of 0 polypropylene monofilament non-absorbable suture (Prolene®, Ethicon Inc, Johnson & Johnson; Somerville, NJ) was passed through the inferior angle of the left scapula; a third loop was made around the neck of the scapula. Both ends of the suture were passed subcutaneously to the second incision at the base of the tail. The end of the suture with the needle was passed around the left sacroiliac joint twice. Tightening the suture produced an instantaneous right-sided scoliosis. The wounds were then closed with 3/0 silk non-absorbable suture (Lab. Aragón® SL, Barcelona, Spain) and a posterior-anterior and lateral x-rays were taken. Rats were left in this position tethered for eight weeks.

Subcutaneous meloxicam (3 mg/kg/day) was injected during the first two days post-op to control the pain.

Every two weeks the rats were sedated with the same intraperitoneal injection as before so that dorsoventral and lateral radiographs could be made. Both scoliotic and kyphotic curvatures were evaluated by the Cobb method.

#### Correction of the deformity

After the 8-week tethering period, rats were randomized into treated (n = 9) and untreated groups (n = 9). All treated and untreated rats underwent cutting of the posterior tether under general anesthesia and ocular and antibiotic prophylaxis as described before. In the untreated group this was done through a 1 centimeter left posterior incision between both previous incisions. In the treated group, a posterior longitudinal midline incision was made to cut the tether, and subsequently a 0.5 mm x 0.5 mm Nitinol wire (NeoSentallo® 0.018"x0.018" F100, GAC International Inc, Japan) was implanted on the spine along the concavity, from the upper end vertebra to the lower end vertebra, according to the preoperative x-ray. The 0.5 mm wire applies a 100 gram straightening force against the curved spine.

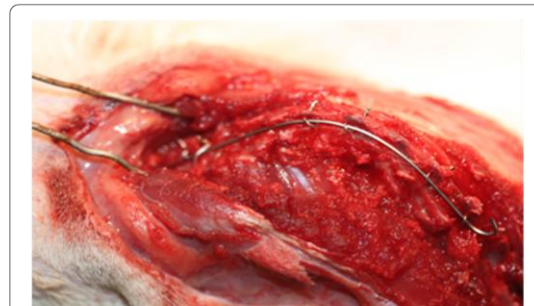
Fixation was achieved by boring two holes through the spinous processes using a microdrill at the lower two end vertebrae and at the two vertebrae in the apex. Making holes through the spinous processes in the upper end vertebrae was impossible, given their thinness and resulting fragility during perforation. At the two upper end vertebrae we made a loop with a 0.2 mm stainless-

steel wire between the transverse and spinous process. Stainless-steel wires were passed through these holes and the Nitinol wire was placed over the wires. The wires were then tightened at each point to ensure stabilization of the rod against the dorsal aspect of the spinal column (Figure 1). It is very important not to tighten the wires too much so as to allow for necessary movement. The wound was sutured with 3/0 non-absorbable silk.

After surgery, the animals were given buprenorphine (0.05 mg/kg/day) subcutaneously for pain daily for the first three days, Lactated Ringer's solution as needed, and Amoxicillin-Clavulanic acid (150 mg/kg/day) intramuscularly for three days to prevent wound and urinary tract infection. For the duration of the experiment, animals were observed daily by a veterinarian.

Radiographic imaging of the animals was performed immediately, 24 hours, 72 hours, 1 week and 2 weeks after surgery under intraperitoneal anesthesia as described above. Both scoliotic and kyphotic curves were evaluated.

Statistical analysis was performed using SAS 9.1, Enterprise Guide 3.0. To analyze the average change of scoliosis and kyphosis between groups over time, a mixed linear regression model was conducted. The fixed effect of time and intervention condition and their interaction were evaluated. Time was included as a repeated-effect covariate. A general covariance structure was used. Post hoc least-squares tests were conducted at each assessment point to identify any significant differences between groups. Ninety-five percent confidence intervals (CI) are shown for the main results. Two-sided tests were used and a p value of less than 0.05 was considered statistically significant.



**Figure 1 Photograph of a rat with a Nitinol wire attached to the spine along the concavity.** Fixation was achieved by boring two holes through the spinous processes. Stainless-steel wires were passed through the holes and Nitinol wire rod was placed over the wires. The wires were then tightened at each point to ensure stabilization of the rod against the dorsal aspect of the spinal column. It is very important not to tighten the wires so much that necessary movement becomes impossible.

## Results

### Creation of deformity

During the tethering period, all rats except three developed a progressive, kyphoscoliotic curve of significant magnitude convex to the right in the thoracolumbar spine. In addition to the deformity in both coronal and sagittal planes, other characteristic radiographic features of idiopathic scoliosis were apparent. Radiographically, these include significant translation of the apical vertebra from the midline and rotation of the apical vertebral body (Figure 2).

The initial posterior-anterior x-ray showed a straight spine in every rat. Initial curves after posterior asymmetric tethering measured 35.5 degrees on average (CI:31.7-39.2), and progressed to 81.5 degrees (CI:78-85) on average at 8 weeks (Table 1). The average progression was statistically significant (Table 1).

In the lateral plane, all rats presented a normal sagittal profile, with 47 degrees (CI:42.5-51.5) of mean kyphosis

before tethering. After tethering the mean kyphosis was 57.5 degrees (CI:53-62) and progressed to 97.5 degrees (CI:94-101) at 8 weeks. The kyphosis progression was statistically also significant.

Two rats died in the immediate postoperative period due to hypothermia and excessive bleeding. Three rats failed to develop scoliosis due to spontaneous tether released at some time after surgery in two cases, and a cut-out phenomenon in the scapula in one rat.

### Correction of deformity

During the treatment period, the treated rats demonstrated greater overall correction of kyphoscoliosis than the untreated rats. After randomization, the degree of kyphoscoliosis in both groups was homogeneous and there were no statistically significant differences in either plane in so far as Cobb angles between groups ( $p = 0.23$  for scoliosis and  $p = 0.52$  for kyphosis). In the treated group, the initial mean scoliosis measured 79.3 degrees



**Figure 2** Posterior-anterior and lateral radiographs of a rat during the tethering period, at immediate postop, at 4 and 8 weeks. Progressive scoliosis and kyphosis are induced. Note the translation of the apical vertebra from the midline and rotation of the apical vertebral body.



**Table 1 Scoliosis and kyphosis during the deformity induction**

	Preop	Post Inm	2 weeks	4 weeks	6 weeks	8 weeks
SCOLIOSIS	0	35.5 (31.7-39.2) [22-57]	46.2 (42.5-50) [30-60]	66.6 (62.9-70.3) [48-90]	72.7 (69-76.4) [59-90]	81.5 (78-85) [60-95]
KYPHOSIS	47 (42-51.5) [30-65]	57.5 (53-62) [40-80]	69.1 (64.6-73.6) [60-90]	81.9 (77.4-86.4) [55-93]	89.8 (85.3-94.3) [65-116]	97.5 (94-101) [81-112]

Scoliosis and kyphosis mean value, confidence interval (in parentheses) and range: min-max [in brackets] during the deformity induction with a left asymmetric tethering.

(CI:73.9-84.7), and the final mean scoliosis measured 8.7 degrees (CI:3.3-14.1). We noted a progressive correction of the deformity over time (Table 2-A). In the untreated group, the initial mean scoliosis measured 84 degrees (CI:76.3-91.6) and the final scoliosis measured 54.3 degrees on average (CI:46.6-70). We noted an initial decrease in the Cobb angle after releasing the tether, but then the deformity remained stable and permanent over time. Differences between groups were statistically significant ( $p < 0.001$ ).

The initial scoliosis correction after cutting the tether and implanting the NiTi wire differed between treated and untreated groups. The first group was corrected from 79.3 degrees to 51.5 degrees on average (-27.8 degrees) after removal of posterior tethering and the NiTi wire implantation; the untreated rats were corrected from 84 degrees to 60.2 degrees on average (-23.8) after removal of the posterior tether alone.

Over the course of the treatment period, treated rats showed a gradual correction of an additional 42.8 degrees in two weeks, whereas the untreated rats showed a mean correction of 6 degrees during that same time (Figure 3). The differences between the groups were statistically significant ( $p < 0.001$ ).

Examining the sagittal plane, treated rats demonstrated a greater correction of the kyphosis than untreated rats (Figure 4). The treated group went from 96.3 degrees on average (CI:90.4-102.2) at the beginning

to 75.3 degrees on average (CI:69.4-81.2) after release of the tether and NiTi wire implantation, and to 51.7 degrees on average (CI:45.8-57.6) at two weeks after the corrective surgery. Untreated rats showed a lesser correction of their kyphosis going from 99 degrees (CI:93-104.9) to 83 degrees (CI:77-88.9) on average after tether release and to a mean Cobb angle of 71.1 degrees at two weeks (CI:65.2-77) (Table 2-B). Differences were always statistically significant ( $p < 0.001$ ).

On average, use of the NiTi wire decreased scoliosis by 70 degrees and kyphosis by 44 degrees at the end of two weeks in immature rats. Tether release (control group) decreased scoliosis by 30 degrees and kyphosis by 16°.

No rats died during the corrective surgical procedure. There was a caudal migration of NiTi wire in two rats, having lost the proximal anchorage; they required revision surgery to re-implant the wire through the upper anchorages at the upper thoracic spine. No differences were noted between rats that required revision surgery and the other rats.

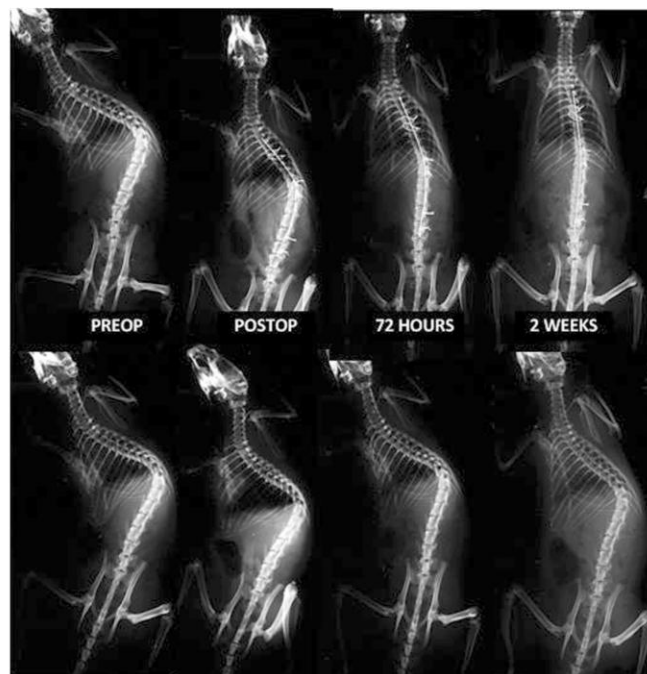
## Discussion

In our daily practice, the surgical management of human scoliosis gets an instantaneous correction of the deformity by several maneuvers performed by the surgeon with the aid of spinal instrumentation. These maneuvers and instantaneous correction have several risks, including

**Table 2 Scoliosis (A) and kyphosis (B) during de deformity correction**

A) Scoliosis correction						
SCOLIOSIS	Pre	Post Inm	24 h	72 h	1 week	2 weeks
NiTi	79.3 (73.9-84.7) [70-89]	51.6 (46.1-57) [34-63]	32.4 (27-37.9) [27-40]	27.9 (22.5-33.3) [20-37]	21.5 (16.1-27) [17-33]	8.7 (5.7-11.8) [4-16]
Control	84 (75.2-92.7) [60-95]	60.2 (54.8-65.6) [48-77]	58.6 (53.2-64) [45-75]	57.2 (51.8-62.6) [40-73]	55.7 (50.3-61.2) [40-70]	54.3 (48.9-59.7) [40-70]
B) Kyphosis correction						
KYPHOSIS	Pre	Post Inm	24 h	72 h	1 week	2 weeks
NiTi	96.3 (90.4-102.2) [81-112]	75.3 (69.4-81.2) [63-94]	61.3 (55.4-67.2) [50-80]	58.4 (52.5-64.3) [50-76]	53.6 (47.7-59.5) [45-61]	51.7 (45.8-57.6) [45-63]
Control	99 (93-104.9) [84-110]	83 (77-88.9) [67-97]	78.1 (72.2-84) [66-98]	72.7 (66.8-78.7) [63-87]	73.1 (67.2-79) [65-87]	71.1 (65.2-77) [67-80]

Scoliosis and kyphosis mean value, confidence interval (in parentheses) and range [in brackets] during the deformity correction period, comparatively between treated and untreated groups.



**Figure 3** Serial p-a radiographs during deformity correction, at the preoperative, at immediate postop, at 72 hours and 2 weeks (upper line: treated group; lower line: untreated group). In the untreated group there was a slight decrease of deformity after tethering release but the deformity remained stable and permanent over time; in the treated group, gradual correction of the kyphoscoliosis was noted with the Cobb angle decreasing over time.

neurological injury due to spinal cord ischemia. Another drawback of conventional techniques is the spinal fusion, which can lead to a significant decrease in trunk height that will negatively impact pulmonary development. With shape-memory alloys and their ability to recover a previously defined shape when subjected to heat, a new form of gradual scoliosis correction has become possible: a force-driven correction, in which a shape-memory NiTi wire acts as a correction element over time.

The alloy used in this study was Nickel-Titanium in straight orthodontic wires with a square cross-section (0.5mmx0.5 mm). Initially, the temperature of the wire is below the transition temperature (32 Celsius degrees), in the martensite phase. In this phase, the wire has a very low yield strength, can be deformed quite easily and can be fixed to the scoliotic spine using a relatively easy procedure. When the wire is heated above 32 Celsius degrees, it moves into the austenite phase, and will gradually regain its original shape and rigidity. If this shape recovery is prevented, the wire generates considerable shape recovery stresses.

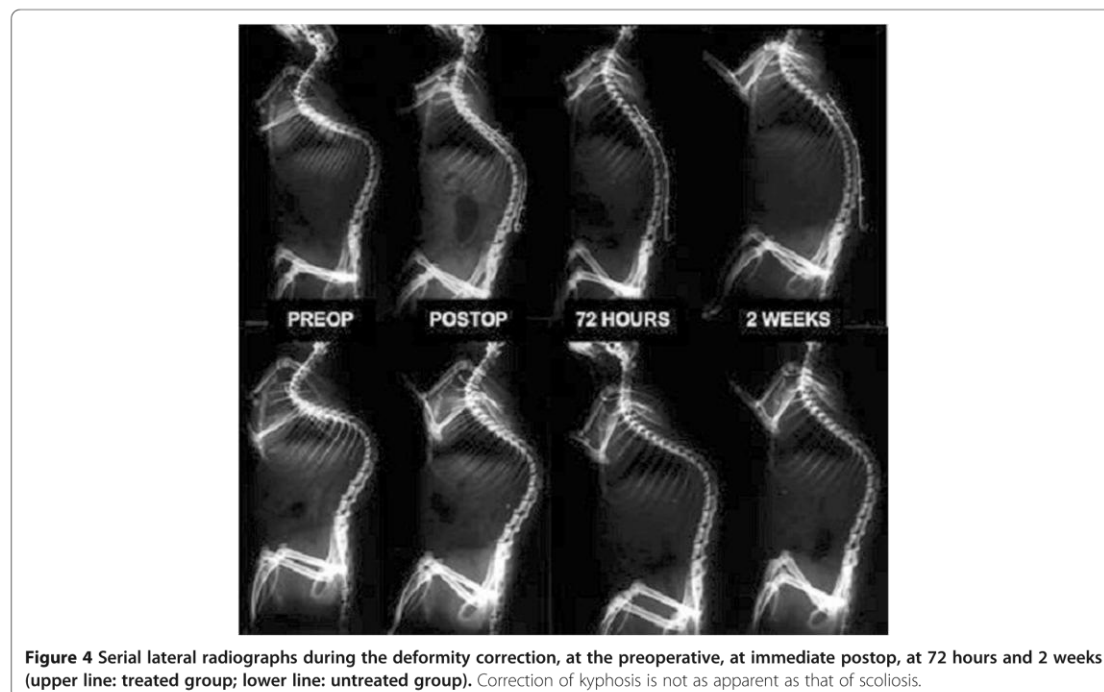
Several recent studies [8-10] performed by a single research group have evaluated the efficacy of anterior

thoracic vertebral stapling with shape-memory alloys to correct a scoliosis and vertebral wedge deformities previously created in goats. The results note a poor to fair ability to correct these deformities.

Recently, Wang et al. [11,12] reported their results with the use of a shape memory alloy rod, as a temporary intraoperative tool for deformity correction that was replaced in the same surgical procedure by rigid rods at the end of correction. They noted that the temporary use of shape memory rods reduced the operational time, blood loss and achieved better three-dimensional correction than the use of only a standard rigid rod.

However, the current approach to scoliosis treatment is the use of permanent rods despite the inherent drawbacks of instantaneous correction.

In this experimental study, the shape memory wire induced a gradual correction of the scoliosis over time, non-instantaneously, without fusion, because it maintained a steady straightening force. This strategy has the theoretical advantage of avoiding the risk of neurological injury associated with instantaneous correction, and should preserve the spinal growth. The main difference of our study with others is that correction was not only



produced during the surgery and rod heating, but continued over time after the surgery.

It should be kept in mind that this animal study was performed on the previously healthy spine of young animals, after inducing scoliotic deformation. Another point is that it should be remembered that the results of scoliosis creation and correction in an animal study are not always extrapolatable, to humans, but these results do offer translational possibilities.

Several groups have also investigated NiTi for scoliosis treatment. To our knowledge, the first attempt was made by investigators in Germany [13]. A NiTi memory wire was fixed to the convex side of 8 plastic model vertebrae in a curved shape. On being heated, the wire shortened and the model assumed a straight shape. Veldhuizen *et al.* [14] designed a device consisting of a shape-memory rod with a programmed scoliotic curve attached to a cadaver spine with hooks and pedicle screws. Heating the rod to 50°C produced a scoliotic curve with a Cobb angle of about 45°.

Sanders *et al.* [15] used six goats with an experimental scoliosis that was straightened with a 6 mm section nitinol rod. The rod was transformed and the scoliosis corrected. The curves averaged 41 degrees before instrumentation, 33 degrees after instrumentation and 11 degrees after rod transformation. A similar study was conducted on monkeys [16], in which two shape-

memory metal rods were attached to the spine with transspinous wires. A good correction of the previously induced deformity was achieved instantaneously, but no extra and gradual correction was obtained after surgery.

In six immature pigs, Wever *et al.* [17] used an originally curved square NiTi rod (6.35x6.35 mm) to progressively bend the spine using pedicular screws at T12, L2 and L4. They obtained an induced scoliosis with an approximate Cobb angle of 40 degrees Cobb angle in the immediate postoperative radiographs (the same as the original rod curve) that remained constant during follow-up.

Curvature or its correction have been achieved instantaneously in experimental studies employing the NiTi shape memory alloy rods, but they have not reported progressive changes after the surgery itself. Rather than a robust rod, we have used a resilient wire that applies a light, but constant, tensile support to a growing spine. This gentle force, in combination with the inherent visco-elastic properties of the spine, would correct the deformity and theoretically avoid the neurological injuries associated with sudden spinal manipulation.

## Conclusions

In summary, given the results of this study, shape-memory alloys can be expected to be suitable for a new

scoliosis management strategy of gradual postoperative correction over time, due to the interaction of corrective forces from NiTi wires and the viscous properties of the spine. Further studies are needed to optimize the implant, maximize the effectiveness of various surgical strategies and identify the appropriate indications for treatment.

#### Competing interests

The authors declare that they have no financial or non-financial competing interests.

#### Authors' contributions

JMSM, FJSPG, NFB and EGG participated in the conception and design of the study. JMSM developed the experimental surgical procedures, made the x-rays and collected the data. All authors have been involved in analysis and interpretation of data. All authors have been involved in drafting the manuscript and have given the final approval of the version to be published.

#### Acknowledgements

We gratefully acknowledge SECOT (Spanish Society of Traumatology and Orthopedic Surgery) for economic support and Susan Duval from Orthospain for donating orthodontic devices and NiTi wires.

Received: 17 August 2012 Accepted: 15 October 2012

Published: 5 November 2012

#### References

- Noonan K, Dolan L, Jacobson W, *et al*: Long-term psychosocial characteristics of patients treated for idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 1997, **7**:712–717.
- Fallstrom K, Cochran T, Nachemson A: Long-term effects on personality development in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1986, **16**:395–401.
- Climent J, Sanchez J: Impact of the type of brace on the quality of life of adolescents with spine deformities. *Spine* 1999, **24**:1903–1908.
- Braun JT, Olgivie JW, Akyuz E, *et al*: Fusionless scoliosis correction using a shape memory alloy staple in the anterior thoracic spine of the immature goat. *Spine* 2004, **2**:1980–1989.
- Machado LG, Savi MA: Medical applications of shape memory alloys. *Braz J Med Biol Res* 2003, **36**:683–691.
- Stoeckel D, Pelton A, Duerig T: Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. *Eur Radiol* 2004, **14**:292–301.
- Sarwark JF, Dabney KW, Salzman SK, *et al*: Experimental scoliosis in the rat. I. Methodology, anatomic features and neurologic characterization. *Spine* 1988, **13**:466–471.
- Braun JT, Hines JL, Akyuz E, *et al*: Relative versus absolute modulation of growth in the fusionless treatment of experimental scoliosis. *Spine* 2006, **31**:1776–1782.
- Braun JT, Hoffman M, Akyuz E, *et al*: Mechanical modulation of vertebral growth in the fusionless treatment of progressive scoliosis in a experimental model. *Spine* 2006, **31**:1314–1320.
- Braun JY, Akyuz E, Olgivie JW, *et al*: The efficacy and integrity of shape memory alloy staples and bone anchors with ligament tethers in the fusionless treatment of experimental scoliosis. *J Bone Joint Surg* 2005, **87-A**:2038–2051.
- Wang Y, Zheng G, Zhang X, *et al*: Temporary use of shape memory spinal rod in the treatment of scoliosis. *Eur Spine J* 2011, **20**:118–122.
- Wang Y, Zheng G, Zhang X, *et al*: Comparative analysis between shape memory alloy-based correction and traditional correction technique in pedicle screws constructs for treating severe scoliosis. *Eur Spine J* 2010, **19**:394–399.
- Baumgart F, Bensmann G, Haasters J, *et al*: Zur dwyer-shen skoliosenoperation mittels drahten ausegierungen. *Arch Orthop Trauma Surg* 1978, **91**:67–75.
- Veldhuizen AG, Sanders MM, Cool JC: A scoliosis correction device based on memory metal. *Med Eng Phys* 1997, **19**:171–179.
- Sanders JO, Sanders E, More R, *et al*: A preliminary investigation of shape memory alloys in the surgical correction of scoliosis. *Spine* 1993, **18**:1640–1646.
- Matsumoto K, Tajima N, Kuwahara S: Correction of scoliosis with shape-memory alloy. *J Jpn Orthop Assoc* 1993, **67**:267–274.
- Wever DJ, Wistrod J, Veldhuizen AG, *et al*: Scoliosis correction with shape-memory metal: results of an experimental study. *Eur Spine J* 2002, **11**:100–106.

doi:10.1186/1748-7161-7-20

**Cite this article as:** Sánchez Márquez *et al*: Gradual scoliosis correction over time with shape-memory metal: a preliminary report of an experimental study. *Scoliosis* 2012 **7**:20.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

